

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ципрофлоксацин, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин

В каждом 100 мл раствора содержится 200 мг ципрофлоксацина (в виде ципрофлоксацина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид, натрия гидроксид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий

Прозрачный от бесцветного до зеленовато-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 стафилококками;
- инфекции среднего уха (средний отит), особенно если эти инфекции вызваны стафилококками и грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и/или осложненные инфекции 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*);

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний ципрофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- острый синусит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

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

Дети

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:

Таблица 1. Рекомендуемые дозы ципрофлоксацина у взрослых.

Показание	Разовая доза для взрослых с учетом кратности введения в сутки (ципрофлоксацин, мг, в/в введение)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести)	От 400 мг x 2 раза в сутки до 400 мг x 3 раза в сутки

инфекции и состояния пациента)	
Инфекции мочеполовой системы: • острые, неосложненные • осложненные • аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	От 200 мг х 2 раза в сутки до 400 мг х 2 раза в сутки От 400 мг х 2 раза в сутки до 400 мг х 3 раза в сутки От 400 мг х 2 раза в сутки до 400 мг х 3 раза в сутки
Диарея	400 мг х 2 раза в сутки
Другие инфекции (см.раздел 4.1)	400 мг х 2 раза в сутки
Особо тяжелые инфекции, представляющие угрозу для жизни, в особенности при наличии <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> или <i>Streptococcus spp.</i> в т.ч. • пневмония, вызванная <i>Streptococcus spp.</i> • рецидивирующие инфекции при муковисцидозе • инфекции костей и суставов • септицемия • перитонит	400 мг х 3 раза в сутки
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	400 мг х 2 раза в сутки (взрослые)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пациентам пожилого возраста следует назначать более низкие дозы цiproфлoксaцинa в зависимости от тяжести заболевания и показателя клиренса креатинина (КК) (см. также информацию по пациентам с нарушениями функции печени и/или почек).

Пациенты с легочной формой сибирской язвы (лечение и профилактика)

См. информацию в таблицах 1 и 2.

Лечение следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность лечения цiproфлoксaцином при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.

Взрослые пациенты с почечной недостаточностью

- при КК 30–60 мл/мин/1,73 м² или сывороточной концентрации креатинина 1,4–1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза – 800 мг;
- при КК <30 мл/мин/1,73 м² или сывороточной концентрации креатинина ≥2 мг/100 мл максимальная суточная доза – 400 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе

- при КК 30–60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови 1,4–1,9 мг/100 мл максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 800 мг в сутки;
- при КК <30 мл/мин/1,73 м² и менее или его концентрации в плазме крови ≥2 мг/100 мл (тяжелая почечная недостаточность) максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 400 мг в сутки в дни проведения диализа после осуществления процедуры.

Пациенты с почечной недостаточностью, находящихся на продленном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД)

Препарат Ципрофлоксацин добавляется к диализату (внутриперитонеально): 50 мг ципрофлоксацина на литр диализата вводится 4 раза в сутки каждые 6 ч.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

- при КК 30–60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови 1,4–1,9 мг/100 мл максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 800 мг в сутки;
- при КК <30 мл/мин/1,73 м² и менее или его концентрации в плазме крови ≥2 мг/100 мл (тяжелая почечная недостаточность) максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 400 мг в сутки.

Дети

Таблица 2. Рекомендуемые дозы ципрофлоксацина у детей и подростков.

Показание	Разовая доза для детей и подростков с учетом кратности введения в сутки (ципрофлоксацин, мг, в/в введение)
Инфекции при муковисцидозе	10 мг/кг массы тела х 3 раза в сутки (максимальная доза 400 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	10 мг/кг массы тела х 2 раза в сутки (максимальная доза 400 мг)

Дети с нарушениями функции почек и / или печени

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

Длительность лечения

Продолжительность лечения зависит от тяжести, клинического течения и излечения заболевания. Важно продолжать лечение не менее 3 дней после исчезновения лихорадки или других клинических симптомов.

Средняя продолжительность лечения

Взрослые

- при острой неосложненной гонорее – 1 день;
- при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости – до 7 дней;
- у пациентов с ослабленным иммунитетом лечение проводят в течение всего периода нейтропении;
- при остеомиелите – не более 2 месяцев;
- при остальных инфекциях – 7–14 дней.

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

При инфекциях, вызванных *Chlamydia spp.*, лечение также следует продолжать не менее 10 дней.

Дети и подростки

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у пациентов от 5 до 17 лет), продолжительность терапии составляет 10–14 дней.

Способ применения

Препарат Ципрофлоксацин вводится в виде внутривенной инфузии длительностью не менее 60 мин. Инфузионный раствор следует вводить медленно в крупную вену, что позволит предотвратить осложнения в месте инфузии. Инфузионный раствор можно вводить изолированно или вместе с другими совместимыми инфузионными растворами. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципрофлоксацину, к другим препаратам из группы фторхинолонов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел 4.5).

- Детский и подростковый возраст до 18 лет (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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При заболеваниях центральной нервной системы: эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт; психические заболевания (депрессия, психоз); выраженная почечная и/или печеночная недостаточность; поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами; повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболеваниях 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, нейрорептики); одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP450 1A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин, агомелатин); миастения gravis; применение у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином; пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, с заболеванием клапана сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, или регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит) (см. ниже подраздел «Особые указания»).

Особые указания

Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями

При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, из-за его 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.

Инфекции мочевыводящих путей

Устойчивость к фторхинолонам *Escherichia coli*, наиболее распространенного патогенного микроорганизма, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, варьирует в зависимости от региона РФ. При назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел 4.8). 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 4.5), 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 гипомagneмия, 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 хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел 4.8), 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 ципрофлоксацина необходимо 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). В данной ситуации 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, темная моча, зуд, болезненный живот – применение препарата следует прекратить (см. раздел 4.8).

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

Тяжелая миастения

Пациентам с тяжелой миастенией следует применять ципрофлоксацин с осторожностью, т.к. возможно обострение симптомов.

Тендинит и разрыв сухожилия

При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) необходимо разгрузить пораженную конечность, избегать любой лишней физической активности и применение препарата следует прекратить, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также необходимо проконсультироваться с врачом.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия), иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.8). Риск развития тендинопатии может быть повышен у пожилых пациентов во время сильной физической нагрузки, у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами, у пациентов с почечной недостаточностью или после трансплантации солидных органов. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов.

Судороги

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 риск развития побочного действия препарата.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел 4.8). При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

Психические реакции

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершённых (см. раздел 4.8). В случае развития у пациента каких-либо побочных эффектов в отношении ЦНС, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно отменить препарат и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Периферическая невропатия

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

Кожные покровы

При применении препарата может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги, см. раздел 4.8).

Цитохром P450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ципрофлоксацин и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелатин, т.к. увеличение концентрации этих препаратов в плазме 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 *in vitro* ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию *Mycobacterium tuberculosis*, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, применяющих препарат.

Дисгликемические состояния

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии ципрофлоксацином дисгликемия чаще может возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении ципрофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения ципрофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у

пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8). В связи с этим фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза-риск» и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- аневризмы и расслоения аорты, и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

или дополнительно:

- при аневризме и расслоении аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);
- при регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные глюкокортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Очень редкие случаи длительных (продолжающихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, влияющих на различные (иногда на множество) системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психику и органы чувств), были зарегистрированы у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее имевшихся факторов риска. Применение ципрофлоксацина следует немедленно прекратить при появлении первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции и обратиться к врачу.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Тизанидин

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Инфузионные растворы

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и лекарственными средствами, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина – 3,5–4,6). Нельзя смешивать раствор для внутривенного введения с растворами, имеющими рН более 7.

Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина с препаратами, удлиняющими интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические препараты).

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или снижение) концентрации фенитоина в плазме крови. Для предупреждения снижения противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предупреждения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоина при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется определять концентрацию фенитоина в плазме крови как в период совместного применения, так и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

Пероральные гипогликемические препараты - производные сульфонилмочевины

Одновременное применение ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических препаратов, главным образом, производных сульфанилмочевины (глибенкламид,

глимепирид) может приводить к развитию гипогликемии за счет усиления действия пероральных гипогликемических препаратов.

Метотрексат

При одновременном применении ципрофлоксацина и метотрексата может замедляться почечный транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением $C_{\max}$ метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность побочных эффектов метотрексата, что требует тщательного наблюдения за пациентами, получающими сочетанную терапию.

Омепразол

При одновременном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация-время».

Пробеницид

Одновременное применение пробеницида и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови (пробеницид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками).

Ингибиторы изофермента CYP4501A2

Дулоксетин

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP4501A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (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 CYP4501A2, приводит к увеличению AUC и $C_{\max}$ 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

Одновременное применение ципрофлоксацина и лидокаина, являющегося умеренным ингибитором изофермента CYP4501A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении (возможно усиление побочных эффектов лидокаина).

Клозапин

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 во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии).

Силденафил

При одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение AUC и $C_{\max}$ силденафила в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск).

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать повышение концентрации теофиллина в плазме крови и, соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных побочных явлений; в очень редких случаях эти побочные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов необходимо, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина.

Производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.

Противомикробные лекарственные препараты

При сочетании с другими противомикробными лекарственными средствами (бета-лактамы, антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с мезлоциллином, азлоциллином и другими бета-лактамами антибиотиками – при стрептококковых инфекциях; с изоксазолилпенициллинами и ванкомицином – при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином – при анаэробных инфекциях.

Циклоспорин

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, отмечается увеличение концентрации сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

Хинолоны и нестероидные противовоспалительные препараты

Одновременное применение хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать развитие судорог.

Урикозурические лекарственные средства

Совместное назначение урикозурических лекарственных средств приводит к замедлению выведения (до 50 %) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Непрямые антикоагулянты

Совместное применение ципрофлоксацина и непрямых антикоагулянтов (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 повышение международного нормализованного отношения (МНО). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и непрямых антикоагулянтов, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ципрофлоксацина противопоказано при беременности.

Безопасность применения ципрофлоксацина у беременных не установлена. Однако на основании результатов исследований на животных нельзя полностью исключить вероятность неблагоприятного воздействия на суставные хрящи новорожденных, в связи с этим ципрофлоксацин не должен назначаться беременным женщинам.

В ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было.

Лактация

Применение ципрофлоксацина противопоказано в период грудного вскармливания.

Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных, ципрофлоксацин не должен назначаться кормящим женщинам.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС. Поэтому во время лечения следует воздержаться от занятий

потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, обнаруженные в ходе клинических исследований и периода пострегистрационного наблюдения.

Системно-органный класс Категория частоты	Побочное действие
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	грибковые суперинфекции
Редко	псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	эозинофилия
Редко	лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия
Очень редко	гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костномозгового кроветворения (угрожающее жизни), гранулоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек
Очень редко	анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь
<i>Эндокринные нарушения</i>	

Частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Нечасто	снижение аппетита и количества принимаемой пищи
Редко	гипергликемия, гипогликемия
Частота неизвестна	тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты и инсулин
<i>Психические нарушения*</i>	
Нечасто	психомоторная гиперактивность/ажитация
Редко	спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (которая может приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации
Очень редко	психотические реакции, которые могут приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид
Частота неизвестна	нарушения внимания, нервозность, нарушение памяти, делирий
<i>Нарушения со стороны нервной системы*</i>	
Нечасто	головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушение вкуса
Редко	парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго
Очень редко	мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)
Частота неизвестна	периферическая нейропатия и полинейропатия

<i>Нарушения со стороны органа зрения*</i>	
Редко	расстройства зрения
Очень редко	нарушение цветового восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха*</i>	
Редко	шум в ушах, потеря слуха
Очень редко	нарушения слуха
<i>Нарушения со стороны сердца**</i>	
Редко	тахикардия
Частота неизвестна	удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в т.ч. типа «пируэт»)* (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны сосудов**</i>	
Редко	вазодилатация, снижение артериального давления, ощущение «прилива» крови к лицу
Очень редко	васкулит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Редко	нарушение дыхания (включая бронхоспазм)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	тошнота, диарея
Нечасто	рвота, боли в животе, диспепсия, метеоризм
Очень редко	панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина в плазме крови
Редко	нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный)
Очень редко	некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	зуд, кожная сыпь, крапивница
Редко	фотосенсибилизация, образование волдырей

Очень редко	петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни, Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни
Частота неизвестна	острая генерализованная пустулезная экзантема
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*</i>	
Нечасто	артралгия
Редко	миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги
Очень редко	мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	нарушение функции почек
Редко	почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения*</i>	
Часто	реакция в месте введения
Нечасто	болевогой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка
Редко	отеки, потливость (гипергидроз)
Очень редко	нарушение походки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	повышение активности щелочной фосфатазы в крови
Редко	изменение концентрации протромбина, повышение активности амилазы
Частота неизвестна	повышение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо

от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4).

*** У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4).

*** Чаше 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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, спутанность сознания, психическое возбуждение.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, провести другие меры неотложной помощи, 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов.

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.

Механизм 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 клинически значимой 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 плазмиде 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, обычно чувствительны к ципрофлоксацину.

Минимальная бактериальная 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 (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$	>1
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,5$	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Staphylococcus</i> ¹ <i>spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	$<0,125$	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	$\leq 0,5$	$>0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	$\leq 0,5$	>1

1. *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина связаны с высокодозной терапией.
 2. *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и относится к категории микроорганизмов с «промежуточной» чувствительностью.
 3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговые значения «чувствительные» или «умеренно-чувствительные», очевидно, встречаются очень редко, так как до настоящего времени сообщений о них не было. Тесты по идентификации и чувствительности к антибиотикам при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референтной 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 резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.
 4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись преимущественно 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 тяжелых 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 тестирования с использованием диск-диффузионного метода (мм).

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a

	>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 ^д	0,12-0,5 ^д	> 1 ^д
	> 41 ^д	28-40 ^д	< 27 ^д
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,03 ^е	0,06 ^е	> 0,12 ^е
	> 35 ^ж	33-34 ^ж	< 32 ^ж
<i>Bacillus anthracis, Yersinia pestis</i>	< 0,25 ^а	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	< 0,5	-	-

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Mueller-Hinton (САННВ), 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 Mueller-Hinton, 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 с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.*

(НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре $(35\pm 2)^\circ\text{C}$ 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 $(35\pm 2)^\circ\text{C}$ 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 $(36\pm 1)^\circ\text{C}$ (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 Mueller-Hinton (САННВ) 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 Mueller-Hinton (САННВ) с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при $(35\pm 2)^\circ\text{C}$ 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 высокая активность ципрофлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные), *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 pneumoniae.

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii, 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* (метициллинорезистентный), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp. Propionibacterium acnes*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного (в/в) введения максимальная концентрация (C_{max}) ципрофлоксацина 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.

Значения площадей под кривой «концентрация-время» (AUC) после 60 минутной в/в инфузии 200 мг ципрофлоксацина каждые 12 ч и приема внутрь 250 мг ципрофлоксацина каждые 12 ч были одинаковыми.

Исходя из сопоставимых значений AUC, в/в инфузии 400 мг ципрофлоксацина каждые 12 ч и 400 мг ципрофлоксацина каждые 8 ч биоэквивалентны приему препарата внутрь в дозе 500 мг каждые 12 ч и 750 мг каждые 12 ч, соответственно.

После в/в введения 400 мг ципрофлоксацина отмечали такое же значение C_{max} , как при приеме 750 мг препарата.

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.

Биотрансформация

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1–M3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Элиминация

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 пациентов с неизменной функцией почек, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет обычно 3–5 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

Дети

В исследовании у детей значения $C_{\max}$ в плазме крови и площади под кривой 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 десяти 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 предполагаемое среднее время полувыведения у детей составляет приблизительно 4–5 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Молочная кислота (90 %)

Динатрия эдетата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксид

1 М раствор хлористоводородной кислоты или

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Инфузионный раствор ципрофлоксацина фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и лекарственными средствами, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина – 3,5–4,6). Нельзя смешивать раствор для внутривенного введения с другими растворами, имеющими рН более 7.

Совместимость с другими растворами

Инфузионный раствор препарата Ципрофлоксацин совместим с раствором натрия хлорида 0,9 %, раствором Рингера, раствором Рингера лактат, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5 % раствор декстрозы с 0,225 или 0,45 % раствором натрия хлорида.

Раствор, полученный после смешивания препарата Ципрофлоксацин с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности препарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора. Если совместимость с другим инфузионным раствором/препаратом не подтверждена, инфузионный раствор препарата Ципрофлоксацин 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 значении рН инфузионного раствора ципрофлоксацина (например, пенициллины, растворы гепарина), и, в особенности, с растворами, которые изменяют значение рН в щелочную сторону (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина составляет 3,5–4,6). Раствор ципрофлоксацина светочувствителен, поэтому бутылку следует вынимать из коробки только перед использованием. При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 30 °С.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл в бутылки полиэтиленовые без колпачка или с колпачком (евроколпачком), или колпачком укупорочным, или крышкой полимерной с двумя портами.

По 1 бутылке в пачке из картона коробочного или хром-эрзац вместе с инструкцией по применению.

От 1 до 96 бутылок без пачек с равным количеством инструкций по применению в ящике из картона гофрированного (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Раствор, полученный после смешивания препарата Ципрофлоксацин с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности препарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора.

Раствор ципрофлоксацина светочувствителен, поэтому бутылку следует вынимать из коробки только перед использованием. При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИСТ-ФАРМ»

Россия, 692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, д. 120-Б.

Тел./факс.: +7(4234) 33-81-27, 33-69-88

Адрес электронной почты: secret@eastpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИСТ-ФАРМ»

Россия, 692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, д. 120-Б.

Тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2022 № 17243
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ципрофлоксацин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.