

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

Ципрофлоксацин, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин

Каждый мл раствора содержит 2 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

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 от 5 до 17 лет с муковисцидозом легких;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая инфекции почек (острый пиелонефрит);
- 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 возможными нежелательными реакциями на суставы и околосуставные ткани.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые

При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

- *Инфекции дыхательных путей* (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента) – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки.
- *Инфекции 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;
 - аднексит, простатит, орхит, эпидидимит – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки.
- *Диарея* – 400 мг 2 раза в сутки.

- *Другие инфекции* (см. раздел «Показания к применению») – 400 мг 2 раза в сутки.
- Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в особенности при наличии *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* или *Streptococcus spp.*, в т.ч. 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.

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от тяжести заболевания, клинического течения и динамики заболевания. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Ципрофлоксацин рекомендуется продолжать в течение не менее 48-72 ч после исчезновения лихорадки, других клинических симптомов или достоверной эрадикации возбудителя.

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

Особые группы пациентов

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

- При клиренсе креатинина (КК) 30-60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови 1,4-1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 800 мг.
- При КК < 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови ≥ 2 мг/100 мл максимальная суточная доза препарата должна составлять 400 мг.

Пациенты с нарушением функции почек, находящиеся на гемодиализе

- При клиренсе креатинина 30-60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови 1,4-1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза препарата должна составлять 800 мг.
- При КК < 30 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови ≥ 2 мг/100 мл максимальная суточная доза препарата составляет 400 мг. В дни проведения диализа ципрофлоксацин вводят после завершения процедуры.

Пациенты с нарушением функции почек, находящиеся 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 нарушениями функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Применение у лиц пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с легочной формой сибирской язвы (лечение и профилактика)

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

Режим дозирования при нарушениях функции почек и/или печени у детей

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

Дети

- *Инфекции при муковисцидозе* – 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки (максимальная разовая доза 400 мг).
- *Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)* – 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная разовая доза 400 мг).

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

Способы введения и применения

Препарат Ципрофлоксацин вводится в виде внутривенной инфузии (в/в) (медленное вливание в вену) 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 препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину или другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых нежелательных реакций (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови.

Детский возраст до 18 лет (кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей от 5 до 17 лет с муковисцидозом легких; 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, гипوماгнемии); одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); 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 регургитационной 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 инфекций, 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 может оказывать 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 введения 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 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). 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 – прием 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 препарат с осторожностью, так как 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, такими как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелатин, так как 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- или 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 возникает 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 аневризмом 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 одышке, 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.

Местные реакции

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

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы. Во время лечения рекомендуется также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

При одновременном внутривенном введении ципрофлоксацина и препаратов для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль ЧСС, АД, ЭКГ.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия хлорида

Следует учитывать содержание натрия хлорида в растворе ципрофлоксацина при лечении пациентов, у которых потребление натрия ограничено (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром) или соблюдающим бессолевую диету.

	Объём 1 мл	Объём 50 мл	Объём 100 мл	Объём 150 мл	Объём 200 мл
Содержание ионов натрия и хлора, ммоль	0,15	7,5	15	22,5	30

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие противомикробные средства

При сочетании с другими лекарственными препаратами (β -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 другими β -лактамами – при стрептококковых инфекциях; с изоксазолилпенициллинами и ванкомицином – при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином – при анаэробных инфекциях.

Дулоксетин

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (например, флувоксамина) может вести к увеличению C_{max} и AUC дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, нельзя исключить вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина наблюдали увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметил-клозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел 4.4).

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22 % при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина при одновременном применении с ципрофлоксацином, возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия.

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 нежелательных реакций метотрексата. В связи с этим за пациентами,

получающими одновременную терапию метотрексатом и цiproфлораксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Непрямые антикоагулянты

Совместное применение цiproфлораксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона) 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 цiproфлораксацина на увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения цiproфлораксацина и непрямых антикоагулянтов, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Агомелатин

В клинических исследованиях было показано, что флувоксамин, как сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-ти кратному увеличению воздействия агомелатина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с цiproфлораксацином, умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2, подобные эффекты можно ожидать при одновременном применении агомелатина и цiproфлораксацина.

Золпидем

Совместное применение цiproфлораксацина и золпидема не рекомендуется, поскольку оно может приводить к увеличению концентрации золпидема в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

Омепразол

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

Пероральные гипогликемические препараты – производные сульфонилмочевины

При одновременном применении цiproфлораксацина и пероральных гипогликемических препаратов, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), может приводить к развитию гипогликемии, предположительно за счет усиления действия пероральных гипогликемических препаратов (см. раздел 4.8).

Препараты, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды и нейролептики) (см. раздел 4.4).

Пробенецид

Замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC ропинирола на 60 % и 84 %, соответственно. Следует контролировать нежелательные реакции ропинирола 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 $C_{\max}$ и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации в указанных дозах возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных неблагоприятных реакций; в очень редких случаях эти реакции могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теofilлина в плазме крови и, если это необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел 4.4).

Другие производные ксантина

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

Тизанидин

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, наблюдается увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови [увеличение $C_{\max}$ в

7 раз (от 4 до 21 раза)], увеличение показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных реакций, 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.

Циклоспорин

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Применение ципрофлоксацина противопоказано при беременности.

Безопасность применения лекарственного препарата 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 потенциально опасными механизмами

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять транспортными средствами, механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) 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, нарушения 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, нарушения 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 (например, диплопия)
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 том числе типа «пируэт», чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT)*** (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, боль 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	костно-мышечная боль (например: боль в конечностях, спине, груди), 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	повышенное 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 системы 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 нарушение 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).

*** Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT.

Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме препарата внутрь:

Часто	Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь
Нечасто	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки
Редко	Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://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 рН 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 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 [мг/л]	Резистентный [мг/л]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> ¹ spp.	≤ 1	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	< 0,125	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,03	> 0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,03	> 0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤ 0,5	> 1

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 используемый 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 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 тестирования с использованием диск-диффузионного метода (мм).

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 1 ¹	2 ¹	> 4 ¹
	> 21 ²	16-20 ²	< 15 ²
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	< 1 ¹	2 ¹	> 4 ¹
	> 21 ²	16-20 ²	< 15 ²
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 1 ¹	2 ¹	> 4 ¹
	> 21 ²	16-20 ²	< 15 ²
<i>Enterococcus spp.</i>	< 1 ¹	2 ¹	> 4 ¹
	> 21 ²	16-20 ²	< 15 ²

<i>Haemophilus spp.</i>	< 1 ³		
	> 21 ⁴	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06 ⁵	0,12-0,5 ⁵	> 1 ⁵
	> 41 ⁵	28-40 ⁵	< 27 ⁵
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,03 ⁶	0,06 ⁶	> 0,12 ⁶
	> 35 ⁷	33-34 ⁷	< 32 ⁷
<i>Bacillus anthracis, Yersinia pestis</i>	< 0,25 ¹	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	< 0,5 ³	-	-

1. 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 $(35 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 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 *Yersinia pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 ч).
2. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агара Mueller-Hinton, который инкубируют с доступом воздуха при температуре $(35 \pm 2) ^\circ\text{C}$ в течение 16-18 ч.
3. 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.
4. 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.
5. 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 $37 ^\circ\text{C}$) в 5 % CO_2 в течение 20-24 ч.
6. 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 температуре $(35 \pm 2) ^\circ\text{C}$ в течение 20-24 ч.

7. 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 температуре $(35 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 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 внутривенном 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 внутривенной 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 инфузия 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 в пересчете на 100 % вещество

Динатрия эдетат

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М или

Натрия гидроксида раствор 1 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Совместимость с другими растворами

Инфузионный раствор Ципрофлоксацин совместим с раствором Рингера; 0,9 % раствором натрия хлорида; 5 % и 10 % раствором декстрозы; 10 % раствором фруктозы; 5 %

раствором декстрозы с 0,225 % или 0,45 % раствором натрия хлорида, раствор Рингера лактат.

Раствор, полученный после смешивания препарата Ципрофлоксацин с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за возможной контаминации микроорганизмами, а также чувствительности препарата к воздействию света (поэтому бутылку/флакон полимерный следует извлекать из защитной упаковки только перед использованием). При хранении в условиях попадания солнечного света гарантированная стабильность раствора – 3 дня.

При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор в холодильнике.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года

Не применять препарат по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 100, 150 или 200 мл в стеклянные бутылки марки МТО для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками, или колпачками комбинированными с контролем первого вскрытия.

По 100, 150 или 200 мл во флаконы полимерные с запаянной горловиной с крышкой полимерной одно портовой или двух портовой, или укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками, или колпачками комбинированными с контролем первого вскрытия.

На бутылку, флакон полимерный наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку, или самоклеящуюся этикетку с петлей для подвешивания.

По 1 бутылке, флакону полимерному с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную упаковку (пачка из коробочного картона).

На пачку наносят информацию офсетным способом печати.

По 1 флакону полимерному с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в прозрачный полимерный пакет (вторичная упаковка). Вторичный пакет изготовлен из полипропилена или полиэтилена высокого давления.

На пакет наклеивают самоклеющуюся этикетку или наносят информацию офсетным способом печати.

Допускается нанесение текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата на поверхность пакета полимерного. В этом случае инструкция по применению лекарственного препарата отдельно не вкладывается.

Для стационаров

От 1 до 100 бутылок, флаконов полимерных по 100, 150 или 200 мл препарата с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную упаковку – коробки из гофрированного картона с/без решетками-«гнездами» из картона.

По 20, 25, 28, 30, 32, 35, 40 или 70 бутылок, флаконов полимерных по 100, 150, 200 мл препарата с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную упаковку – коробки из гофрированного картона с/без решетками-«гнездами» из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Раствор, полученный после смешивания препарата Ципрофлоксацин с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за возможной контаминации микроорганизмов, а также чувствительности препарата к воздействию света (поэтому бутылку/флакон полимерный следует извлекать из защитной упаковки только перед использованием). При хранении в условиях попадания солнечного света гарантированная стабильность раствора – 3 дня.

При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор в холодильнике.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

Россия, 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г,
помещ. 43

тел.: +7 (8652) 94-68-14, e-mail: MIR_026@bk.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г, помещ. 43.

тел: +7(8652) 94-68-14

e-mail: MIR_026@bk.ru

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/>