

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципрофлоксацин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Ципрофлоксацин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Ципрофлоксацин, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 750 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро от белого до слегка желтоватого цвета.

Ципрофлоксацин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро от белого до слегка желтоватого цвета.

Ципрофлоксацин, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро от белого до слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ципрофлоксацин показан к применению у взрослых и детей от 5 лет для лечения неосложненных и осложненных инфекций, вызванных 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 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*);
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

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*) от 5 до 18 лет (для данной лекарственной формы).

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

При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципрофлоксацин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг, 750 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
<i>Инфекции дыхательных путей</i> (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2 × 500 мг до 2 × 750 мг
<i>Инфекции мочеполовой системы:</i> – острые, неосложненные – цистит у женщин (до менопаузы) – осложненные – аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 2 × 250 мг до 2 × 500 мг 1 × 500 мг от 2 × 250 мг до 2 × 500 мг от 2 × 500 мг до 2 × 750 мг
<i>Гонорея</i> – экстрагенитальная – острая, неосложненная	1 × 500 мг
<i>Диарея</i>	2 × 500 мг
<i>Другие инфекции</i> (см. раздел 4.1)	2 × 500 мг
Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. – стрептококковая пневмония – рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких – септицемия – перитонит	2 × 750 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
– инфекции костей и суставов В особенности при наличии <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	2 × 500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1 × 500 мг

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения:

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

При инфекциях, вызванных *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

Пациенты пожилого возраста (после 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Креатинин плазмы (мг/100 мл)	Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при пероральном приеме
от 30 до 60	от 1,4 до 1,9	максимально 1000 мг
ниже 30	> 2,0	максимально 500 мг

Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе

1. При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (почечная недостаточность

средней степени тяжести) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.

2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м² и менее (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более, максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки. В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг (1 таблетка препарата Ципрофлоксацин по 500 мг или 2 таблетки препарата Ципрофлоксацин по 250 мг).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Режим дозирования аналогичен описанному выше в пунктах 1 и 2.

Дети

Лечение осложнений, вызванных Pseudomonas aeruginosa, у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет

Режим дозирования

Таблица 3. Рекомендуемая суточная доза ципрофлоксацина у детей

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фиброзно-кистозной дегенерации (муковисцидозе)	2 × 20 мг/кг массы тела (максимальная доза – 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2 × 15 мг/кг массы тела (максимальная доза – 500 мг)

Продолжительность лечения

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

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

Режим дозирования

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) см. таблицу 1 и таблицу 3.

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного

инфицирования.

Продолжительность лечения

Общая продолжительность приема ципрофлоксацина при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.

Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени

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

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Если препарат применяется натощак, действующее вещество всасывается быстрее. В этом случае таблетки не следует запивать молочными продуктами или напитками, обогащенными кальцием (например, молоко, йогурт, соки с повышенным содержанием кальция). Кальций, содержащийся в обычной пище, не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Если из-за тяжести состояния или по иным причинам пациент лишен возможности принимать таблетки, ему рекомендуется проводить парентеральную терапию инфузионным раствором ципрофлоксацина, а после улучшения состояния перейти на прием таблетированной формы препарата.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата следует принять пропущенную дозу в любое время, но не позднее чем за 6 часов до запланированного времени приема следующей дозы. Если до приема дозы осталось менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует; лечение следует продолжить в соответствии с назначением с приема следующей запланированной дозы. Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципрофлоксацину или 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 нежелательных реакций (риск выраженного снижения артериального давления, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови
- Беременность (см. раздел 4.6)
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6)

— Дефицит лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4)

— Детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета) по всем показаниям, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом легких (противопоказан у детей до 5 лет), а также для профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (противопоказан у детей до 5 лет)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

— Заболевания 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, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии))

— Одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические препараты 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*

— Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

— Применение у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином

— У 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)

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 применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

*Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae**

Препарат Ципрофлоксацин не рекомендуется применять 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 применять 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).

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 препарата Ципрофлоксацин 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 Ципрофлоксацин следует прекратить (см. раздел 4.8).

У пациентов, принимающих препарат 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 Ципрофлоксацин с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

Тендинит и разрыв сухожилия

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

При приеме препарата Ципрофлоксацин могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально уже в течение первых 48 часов после начала терапии.

Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения препаратом Ципрофлоксацин (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.

Препарат Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов.

Судороги

Препарат 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 нежелательных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития нежелательных реакций 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 препарат Ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел 4.8). В случае развития у пациента каких-либо нежелательных реакций в отношении центральной нервной системы, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно отменить препарат Ципрофлоксацин и

начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Периферическая нейропатия

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 приеме препарата Ципрофлоксацин 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).

Система цитохрома 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, 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 приводит к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих препарат Ципрофлоксацин.

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.

Прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить при появлении первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции и обратиться к врачу.

Дисгликемические состояния

Как 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 осложненных 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:

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

или дополнительно:

– аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);

– 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Ципрофлоксацин содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

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 применять 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*).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как

и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4).

Образование хелатных соединений

Одновременный прием таблетированных форм цiproфлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сульфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание цiproфлоксацина. В таких случаях цiproфлоксацин следует принимать либо за 1–2 часа до, либо через 4 часа после приема этих препаратов.

Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продуктов

Следует избегать одновременного применения цiproфлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием, апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание цiproфлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание цiproфлоксацина.

Омепразол

При сочетанном применении цiproфлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время».

Теofilлин

Одновременное применение цiproфлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных нежелательных реакций; в очень редких случаях эти нежелательные 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 необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел 4.4).

Другие производные ксантина

Одновременное применение цiproфлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в

плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты

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

Циклоспорин

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

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел 4.8).

Пробенецид

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

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.

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 ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Тизанидин

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации ($C_{\max}$) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время») в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в плазме крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.

Ропиниrol

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC ропинирола на 60 % и 84 %, соответственно. Следует контролировать неблагоприятные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Дулоксетин

В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин), может привести к увеличению AUC и $C_{\max}$ дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

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 нежелательных реакций вследствие взаимодействия (см. раздел 4.4).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение плазменных концентраций клозапина и

Н-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел 4.4).

Силденафил

При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение $C_{\max}$ и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Антагонисты витамина К

Совместное применение ципрофлоксацина 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 ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

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 ципрофлоксацином, умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2, подобные эффекты можно ожидать при одновременном применении агомелатина и ципрофлоксацина.

Золпидем

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

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 центральную нервную систему (ЦНС).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	микотические суперинфекции	псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
	эозинофилия	лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия	гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни),	

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			угнетение костного мозга (угрожающее жизни)	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек	анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь	
<i>Эндокринные нарушения</i>				
				синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
	снижение аппетита и количества принимаемой пищи	гипергликемия, гипогликемия		тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин
<i>Психические нарушения*</i>				
	психомоторная гиперактивность /ажитация	спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение	психотические реакции (усиление поведения с целью	нарушения внимания и памяти, нервозность, делирий, мании,

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации	самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)	включая гипомании
<i>Нарушения со стороны нервной системы*</i>				
	головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушение вкуса	парестезия и дизестезия, гипестезия, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго	мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	периферическая нейропатия и полинейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения*</i>				
		расстройства зрения	нарушение цветового восприятия	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*</i>				
		шум в ушах, потеря слуха	нарушения слуха	
<i>Нарушения со стороны сердца**</i>				
		тахикардия		удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе полиморфная желудочковая

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				тахикардия типа «пируэт»***
<i>Нарушения со стороны сосудов**</i>				
		вазодилатация, снижение артериального давления, обморок	васкулит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
		нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
тошнота, диарея	рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм		панкреатит	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина	нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный)	некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	сыпь, зуд, крапивница	фотосенсибилизация, образование волдырей	петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий	острая генерализованная пустулезная экзантема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			жизни, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*</i>				
	артралгия	миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	нарушение функции почек	почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения*</i>				
	болевого синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка	отеки, потливость (гипергидроз)	нарушение походки	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	повышение активности щелочной фосфатазы в крови	изменение содержания протромбина, повышение активности амилазы		повышение 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 нежелательные 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 осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4).

*** Чаше у пациентов, имеющих предрасположенность к удлинению интервала QT.

Описание отдельных нежелательных реакций

В отдельных случаях некоторые серьезные нежелательные реакции, такие как тендинит, разрывы сухожилий, повреждения опорно-двигательного аппарата и другие реакции, влияющие на нервную систему, включая психические расстройства и нарушения органов чувств – могут быть продолжительными (> 30 дней) и приводить к инвалидности.

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, парестезия и дизестезия, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки
Редко	Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

Частота артропатии (артралгия, артрит), указанная выше, основана на клинических исследованиях у взрослых пациентов. У детей частота проявления артропатии оценивается как частая.

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

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

В случае передозировки при пероральном приеме в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек.

Лечение

В случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (менее 10 %).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01MA02

Механизм действия

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.

Механизмы резистентности

Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций.

Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако, множественные мутации в основном приводят к развитию клинической резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда. Резистентность к ципрофлоксацину, как и ко многим другим антибиотикам, может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (как это часто происходит в случае *Pseudomonas aeruginosa*) и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазмидах кодирующим геном *Qnr*.

Механизмы резистентности, которые приводят к инаktivации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, могут быть чувствительными к ципрофлоксацину. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности *in vitro*

Воспроизводимые критерии исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже:

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам

Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ципрофлоксацина

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 <i>spp.</i>	≤ 1	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	< 0,125	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> <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 и офлоксацина связаны с высокодозной терапией.

² *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и офлоксацину и, таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.

³ Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в 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 низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.

⁴ Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении серьезных инфекций.

Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/мл) и диффузионного тестирования с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже.

Институт клинических и лабораторных стандартов.

Пограничные значения МИК (мг/л) и диффузного тестирования (мм) с использованием дисков

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 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^б	16 – 20 ^б	< 15 ^б
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^б	16 – 20 ^б	< 15 ^б
<i>Enterococcus spp.</i>	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^б	16 – 20 ^б	< 15 ^б
<i>Haemophilus spp.</i>	< 1 ^б	—	—
	> 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</i> <i>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 Мюллера-Хинтона (САМНВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °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 *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 воздуха при температуре 35 ± 2 °C 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 ± 2 °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 % CO₂ при температуре 35 ± 2 °C в течение 16–18 ч.

^д Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствора агар для МИК) с применением гоноккоккового агара и 1 % установленной ростовой добавки при температуре 36 ± 2 °C (не превышающей 37 °C) в 5 % CO₂ в течение 20–24 ч.

^е Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO₂ при 35 ± 2 °C в течение 20–24 ч.

^ж Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35 ± 2 °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, то необходимо проконсультироваться со специалистом.

In vitro была продемонстрирована активность ципрофлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter koseri*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensi*, *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* (метициллин-резистентный), *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 перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1–2 ч.

Биодоступность составляет около 70–80 %. Значения максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) возрастают

пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20–30 %; действующее 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 составляет обычно 3–5 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

крахмал кукурузный

крахмал прежелатинизированный

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон (коллидон CL)

магния стеарат

лактозы моногидрат

тальк

Оболочка:

гипромеллоза

макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

титана диоксид

полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток по 250 мг, 500 мг, 750 мг; 5 таблеток по 500 мг, 750 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств, или в банку с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку, 1, 2 контурные ячейковые упаковки с 10 таблетками по 250 мг, 500 мг или 750 мг, 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки с 5 таблетками по 500 мг или 750 мг вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

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/>