

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

Ципрофлоксацин Реневал, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин Реневал, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин Реневал, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин Реневал, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Ципрофлоксацин Реневал, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Ципрофлоксацин Реневал, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 750 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин Реневал, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

Ципрофлоксацин Реневал, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

Ципрофлоксацин Реневал, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Взрослые

Ципрофлоксацин Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения неосложненных и осложненных инфекций, вызванных чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами:

- 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.

Дети

Ципрофлоксацин Реневал показан к применению у детей в возрасте от 5 до 18 лет:

- для лечения осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких;
- для профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

Применение препарата Ципрофлоксацин Реневал у детей должно быть начато только после оценки соотношения «польза – риск» в связи с возможным побочным действием на суставы и околосуставные ткани.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать представленный ниже режим дозирования.

Инфекции дыхательных путей

Рекомендуемая доза составляет от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента.

Инфекции мочеполовой системы

- Острые, неосложненные: рекомендуемая доза составляет от 250 мг 2 раза в сутки до 500 мг 2 раза в сутки;
- цистит у женщин (до менопаузы): рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки;
- осложненные: рекомендуемая доза составляет от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки;
- аднексит, простатит, орхит, эпидидимит: рекомендуемая доза составляет от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки.

Гонорея

- Экстрагенитальная: рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки;
- острая, неосложненная: рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки.

Диарея

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Другие инфекции (см. раздел 4.1.)

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в том числе стрептококковая пневмония, рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит. В особенности при наличии *Pseudomonas*, *Staphylococcus* или *Streptococcus*

Рекомендуемая доза составляет 750 мг 2 раза в сутки.

Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*

Рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки.

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.

Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) – см. информацию в подпункте «Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)» подраздела «Режим дозирования» и информацию в подпункте «Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)» подраздела «Дети».

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность приема ципрофлоксацина при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.

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 следующей 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста (после 65 лет) следует назначать более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от тяжести заболевания и показателя клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты 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 на гемодиализе

- При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) 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.
- 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 500 мг или 2 таблетки по 250 мг).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Режим дозирования для пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не отличается от режима дозирования для пациентов с почечной недостаточностью

на гемодиализе.

Дети

Дети в возрасте от 5 до 18 лет

По иным показаниям, кроме лечения осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом легких, а также профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*) (см. раздел 4.1.), препарат Ципрофлоксацин Реневал у детей в возрасте от 5 до 18 лет не применяется.

Инфекции при фиброзно-кистозной дегенерации (муковисцидоз)

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная разовая доза 750 мг). Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у детей в возрасте от 5 до 18 лет) продолжительность терапии составляет 10–14 дней.

Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)

Рекомендуемая доза составляет 15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная разовая доза 500 мг).

Дети с нарушением функции почек и/или печени

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

Дети в возрасте от 0 до 5 лет

Ципрофлоксацин Реневал не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 5 лет. Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 5 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Если препарат принимают 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципрофлоксацину, или к другим препаратам из группы фторхинолонов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел 4.5.);
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*

Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, из-за его ограниченной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

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

Инфекции мочевыводящих путей

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

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел 4.8.). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим

удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел 4.5.), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомagneмия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел 4.8.), в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение ципрофлоксацина 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, кожный зуд, болезненный живот – прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел 4.8.). У пациентов, принимающих ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Тяжелая миастения

Пациентам с тяжелой миастенией следует применять ципрофлоксацин с осторожностью, 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 ципрофлоксацина следует прекратить, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также необходимо проконсультироваться с врачом.

При приеме 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 центральной нервной системы (ЦНС) (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел 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 завершенных (см. раздел 4.8.). В случае развития у пациента каких-либо побочных эффектов в отношении ЦНС, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно отменить ципрофлоксацин 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 цiproфлоксацин, 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 цiproфлоксацина 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 цiproфлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цiproфлоксацина 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 цiproфлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Почки и мочевыделительная система

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Влияние на результаты лабораторных анализов

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

Дисгликемические состояния

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении цiproфлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии цiproфлоксацином 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 цiproфлоксацина 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 или 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.

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.

Нарушение зрения

В случае ухудшения зрения или появления какого-либо воздействия на глаза следует немедленно обратиться к окулисту.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При приеме ципрофлоксацина сообщалось о гемолитической реакции у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует избегать применения ципрофлоксацина у этих пациентов, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. В таком случае следует наблюдать за возможным появлением гемолиза.

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 в возрасте 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 в возрасте от 5 до 18 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*) (у детей в возрасте от 5 до 18 лет).

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 ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, 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 ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин 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 ципрофлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Омепразол

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации (C_{max}) препарата в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC).

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных нежелательных явлений; в очень редких случаях эти нежелательные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно,

то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел 4.4.).

Другие производные ксантина

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых НПВП (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 явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

Метотрексат

При одновременном применении метотрексата и ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими 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 $C_{\max}$ в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC 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 (см. раздел 4.3.).

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.

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

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 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 (см. раздел 4.4.).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней, наблюдалось увеличение плазменных концентрации клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (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, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, флуиндон) 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 международного нормализованного отношения (МНО). 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.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускоряет всасывание ципрофлоксацина (при приеме внутрь), что приводит к более короткому времени достижения максимальных концентраций ципрофлоксацина в плазме. Влияния на биодоступность ципрофлоксацина обнаружено

не было.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ципрофлоксацина противопоказано при беременности (см. раздел 4.3.). 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 следует назначать беременным женщинам. В ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было.

Лактация

Применение ципрофлоксацина противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных ципрофлоксацин не следует назначать 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 быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме профиля безопасности

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	Микотические суперинфекции
Редко	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)

Частота возникновения	Нежелательная реакция
<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 костного мозга (угрожающее жизни)
<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 или инсулин
<i>Психические нарушения*</i>	
Нечасто	Психомоторная гиперактивность/ажитация
Редко	Спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации
Очень редко	Психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или

Частота возникновения	Нежелательная реакция
	удавшийся суицид)
Частота неизвестна	Нарушения внимания, нервозность, нарушения памяти, делирий, мании, включая гипомании
<i>Нарушения со стороны нервной системы*</i>	
Нечасто	Головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушение вкуса
Редко	Парестезия и дизестезия, гипестезия, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго
Очень редко	Мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)
Частота неизвестна	Периферическая нейропатия и полинейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения*</i>	
Редко	Расстройства зрения
Очень редко	Нарушение цветового восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*</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»)**
<i>Нарушения со стороны сосудов**</i>	
Редко	Вазодилатация, снижение артериального давления, обморок
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

Частота возникновения	Нежелательная реакция
Очень редко	Панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина
Редко	Нарушение 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	Сыпь, зуд, 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	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), лекарственная сыпь с эозинофилией и проявлениями (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*</i>	
Нечасто	Артралгия
Редко	Миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги
Очень редко	Мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Нарушение функции почек
Редко	Почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит

Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения*</i>	
Нечасто	Болевой 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 содержания протромбина, повышение активности амилазы
Частота неизвестна	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 побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

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

*** Часте 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.

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 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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

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 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-гираза) 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 и 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 ниже.

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам.

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

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

¹ *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина связаны с высокодозной терапией.

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

³ Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./Moraxella spp.* – возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125–0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.

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

Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/л) и диффузионного тестирования (диаметр зоны (мм)) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены ниже.

Институт клинических и лабораторных стандартов. Погораничные значения МИК (мг/л)
и диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 1 ^а	< 2 ^а	> 4 ^а
	> 21 ^б	16–20 ^б	< 15 ^б
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	< 1 ^а	2 ^а	> 4 ^а
	> 21 ^б	16–20 ^б	< 15 ^б
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 1 ^а	2 ^а	> 4 ^а
	> 21 ^б	16–20 ^б	< 15 ^б
<i>Enterococcus spp.</i>	< 1 ^а	2 ^а	> 4 ^а
	> 21 ^б	16–20 ^б	< 15 ^б
<i>Haemophilus spp.</i>	< 1 ^в	—	—
	> 21 ^г	—	—
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06 ^д	0,12–0,5 ^д	> 1 ^д
	> 41 ^д	28–40 ^д	< 27 ^д
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,03 ^е	0,06 ^е	> 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 °С в течение 16–20 часов для штаммов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *Bacillus anthracis*; 20–24 часа для *Acinetobacter spp.*, 24 часа для *Y. pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 часа).

^б Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агар Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16–18 часов.

^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 ингибируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 20–24 часа.

Г Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5 % CO₂ при температуре 35±2 °С в течение 16–18 часов.

Д Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1 % установленной ростовой добавки при температуре 36±1 °С (не превышающей 37 °С) в 5 % CO₂ в течение 20–24 часа.

Е Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением САМНВ с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO₂ при 35±2 °С в течение 20–24 часа.

Ж Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением САМНВ с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2 °С в течение 48 часов.

In vitro чувствительность к ципрофлоксацину

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если местная распространенность резистентности такова, что польза применения препарата, по крайней мере, в отношении нескольких типов инфекций, сомнительна, – необходимо проконсультироваться со специалистом.

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

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter koseri*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensis*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis*.
- Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*
- Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma 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. $C_{\max}$ ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1–2 ч. Биодоступность составляет около 70–80 %. Значения $C_{\max}$ и 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 – 0,48–0,6 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью через кишечник. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У пациентов

с неизменной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет обычно 3–5 ч.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Целлюлоза микрокристаллическая;
- повидон;
- крахмал кукурузный;
- кросповидон;
- натрия крахмалгликолят (натрия карбоксиметилкрахмал);
- кремния диоксид коллоидный (аэросил);
- кальция стеарат.

Оболочка:

- гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464);
- титана диоксид (E171);
- макрогол 4000 (полиэтиленгликоль-4000) (E1521).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в контурной ячейковой упаковке в пачке при температуре ниже 25 °С.

Хранить в банке, плотно закрытой, в пачке при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления в комплекте с крышкой без контроля первого вскрытия из полиэтилена низкого давления.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Банку затягивают пленкой термоусадочной.

По 1, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

1 банку с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153,
кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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