

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

Ципролет, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципролет, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Ципролет, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Ципролет, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гладкой поверхностью с обеих сторон, покрытые пленочной оболочкой.

Вид на изломе – белая или почти белая масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами:

У взрослых пациентов:

- 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.

У детей

- Лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом легких от 5 до 18 лет;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*) у детей 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 окколосуставные ткани.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Режим дозирования у взрослых представлен в Таблице 1.

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (разовая доза × кратность)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки
Инфекции мочеполовой системы -острые, неосложненные -цистит у женщин (до менопаузы) -осложненные -аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 250 мг 2 раза в сутки до 500 мг 2 раза в сутки 500 мг 1 раз в сутки от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки от 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки
Гонорея -экстрагенитальная -острая, неосложненная	500 мг 1 раз в сутки
Диарея	500 мг 2 раза в сутки
Другие инфекции (см. раздел 4.1.)	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 <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	750 мг 2 раза в сутки
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	500 мг 2 раза в сутки
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	500 мг 1 раз в сутки

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции почек представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции почек

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

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе

При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (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 площади поверхности тела 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 проведения процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

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

Рекомендуемые дозы для детей представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы для детей

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фибрознокистозной дегенерации (муковисцидозе)	20 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	15 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 500 мг)

Дети с нарушениями функции почек и/или печени

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

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика)

Режим дозирования см. Таблицу 1 и Таблицу 3. Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Если препарат применяется натошак, активная субстанция 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.

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:

- один 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.

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.

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 побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел 4.5.);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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

При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС): 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; пожилой возраст; 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] или водно-электролитный дисбаланс [например, при гипокалиемии, гипомagneмией]); одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмические IA и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); одновременное применение с ингибиторами изоферментов 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; пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, с заболеваниями сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, или регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит) (см. раздел 4.4. «Особые указания»).

Дети

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 и приемом препарата.

Ципрофлоксацин не рекомендуется применять у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения «польза – риск», в связи с возможным побочным действием на суставы и сухожилия.

Особые указания

Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными 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 ограниченной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать локальную информацию о 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. 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 подобных препаратов.

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 ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

При возникновении во время или после лечения 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 таких симптомов заболеваний печени, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность в области живота, применение ципрофлоксацина следует прекратить.

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 ципрофлоксацин следует применять с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

Тендинит и разрыв сухожилия

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

При приеме ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда билатерально, уже в течение первых 48 ч

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 хинолонов.

Судороги

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной активности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной активности, 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 центральной нервной системы, 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 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, пациенту следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение ципрофлоксацина.

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии ципрофлоксацином дисгликемия чаще может возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении ципрофлоксацина у таких

пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

При проведении лечения ципрофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Кожные покровы

В период терапии может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и ультрафиолетовым светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, если изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги, см. раздел 4.8.).

Система цитохрома P450

Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными изоферментами (в том числе 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.

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Профилактика кристаллурии

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

*Диагностика инфекции, обусловленной *Mycobacterium spp.**

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

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);
- 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.

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 и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4.).

Образование хелатных соединений

Одновременный прием таблетированных лекарственных форм ципрофлоксацина и катион-содержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (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 (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 сочетанном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации ($C_{\max}$) 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, которые в очень редких случаях могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов необходимо, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теofilлина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел 4.4., «Особые указания»).

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.

Гипогликемические средства для приема внутрь

При одновременном применении ципрофлоксацина и гипогликемических средств для приема внутрь, главным образом препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии может быть обусловлено усилением действия гипогликемических средств для приема внутрь (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 одновременно терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Тизанидин

В клиническом исследовании 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 AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.

Дулоксетин

В ходе клинических исследований установлено, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может вести 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 нежелательные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин

В исследовании с участием здоровых добровольцев 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. «Особые указания»).

Клозапин

При одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 250 мг и клозапина в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций 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. «Особые указания»).

Силденафил

При одновременном применении здоровыми добровольцами 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, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на 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 оказано, что флувоксамин, как сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-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 крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Применение ципрофлоксацина при беременности противопоказано.

Лактация

Применение ципрофлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

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

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

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); неизвестно (на основании имеющихся

данных оценить невозможно). Перечень нежелательных реакций с группировкой по системно-органным классам и частоте представлен в Таблице 4.

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

Таблица 4. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных на фоне применения ципрофлоксацина

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Микотические суперинфекции
	Редко	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным летальным исходом)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
	Редко	Лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия
	Очень редко	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга (угрожающее жизни)
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек
	Очень редко	Анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь
Эндокринные нарушения	Неизвестно	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи
	Редко	Гипергликемия, гипогликемия
	Неизвестно	Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты и инсулин
Психические нарушения*	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

Системно-органный класс	Частота	
	Очень редко	Психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)
	Неизвестно	Нарушение внимания и памяти, нервозность, делирий, мании, включая гипомании
Нарушения со стороны нервной системы*	Нечасто	Головокружение, головная боль, нарушение сна, нарушение вкуса
	Редко	Парестезии и дизестезии, гипестезия, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго
	Очень редко	Мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)
	Неизвестно	Периферическая нейропатия и полинейропатия
Нарушения со стороны органа зрения*	Редко	Расстройства зрения
	Очень редко	Нарушение цветового восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	Редко	Шум в ушах, потеря слуха
	Очень редко	Нарушение слуха
Нарушения со стороны сердца**	Редко	Тахикардия
	Неизвестно	Удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)***)
Нарушения со стороны сосудов**	Редко	Вазодилатация, снижение артериального давления, обморок
	Очень редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота, диарея
	Нечасто	Рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм
	Очень редко	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина
	Редко	Нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный)

Системно-органный класс	Частота	
	Очень редко	Некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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
	Неизвестно	Острая генерализованная пустулезная экзантема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*	Нечасто	Артралгия
	Редко	Миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги
	Очень редко	Мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек
	Редко	Почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения*	Нечасто	Болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка
	Редко	Отеки, потливость (гипергидроз)
	Очень редко	Нарушение походки
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови
	Редко	Изменение содержания протромбина, повышение активности амилазы
	Неизвестно	Повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих антагонисты витамина К

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие

реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4. «Особые указания»).

** 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. «Особые указания»).

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии цiproфлоксацином (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 в таблице 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +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 отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек.

Лечение

В случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять внутрь активированный уголь, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии), рекомендуется мониторировать функцию почек, включая Ph и кислотность мочи, принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемо- и 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 клинически значимой резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда. Резистентность к ципрофлоксацину, как и ко многим другим антибактериальным препаратам, 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 инактивации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, обычно чувствительны к ципрофлоксацину. Минимальная бактериальная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности *in vitro*

Воспроизводимые критерии тестирования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже (Таблица 5).

Таблица 5. Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным препаратам. 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 influenza</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,03	> 0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,03	> 0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤ 0,5	> 1

¹*Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина 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.

³Штаммы 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 чувствительности к антибактериальным препаратам при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референтной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими используемый в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./ Moraxella spp.* – возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125–0,5 мг/л). Доказательств клинического значения резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.

⁴Пограничные 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 тяжелых инфекций.

Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/л) и диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже (Таблица 6).

Таблица 6. Институт клинических и лабораторных стандартов. Погораничные значения для МИК (мг/л) и для диффузного тестирования (мм) с использованием дисков

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

^a Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном, с применением катионного скорректированного бульона Мюллера–Хинтона (CAMHB), 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).

^b Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агара Мюллера–Хинтона, который инкубируют с доступом 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 раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1 % установленной ростовой добавки при температуре 36 ± 1 °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 (САНВ) 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 (САНВ) 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 – необходимо проконсультироваться со специалистом.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Aeromonas spp., *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter koseri*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensis*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis*.

Анаэробные микроорганизмы:

Mobiluncus spp.

Другие микроорганизмы:

Chlamydia trachomatis,
Chlamydia pneumoniae,
Mycoplasma hominis,
Mycoplasma pneumoniae.

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов:

Acinetobacter baumannii,
Burkholderia cepacia,
Campylobacter spp.,
Citrobacter freundii,

Enterococcus faecalis,
Enterobacter aerogenes,
Enterobacter cloacae,
Escherichia coli,
Klebsiella pneumoniae,
Klebsiella oxytoca,
Morganella morganii,
Neisseria gonorrhoeae,
Proteus mirabilis,
Proteus vulgaris,
Providencia spp.,
Pseudomonas aeruginosa,
Pseudomonas fluorescens,
Serratia marcescens,
Streptococcus pneumoniae,
Peptostreptococcus spp.,
Propionibacterium acnes.

Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллинорезистентный), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces spp.*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После 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 $C_{\max}$ и AUC возрастают пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20–30 %; активное вещество присутствует в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма. Объем распределения в организме составляет 2–3 л/кг. Концентрация ципрофлоксацина в тканях значительно превышает концентрацию в сыворотке крови.

Биотрансформация

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (М1), сульфоципрофлоксацин (М2), оксидципрофлоксацин (М3), формилципрофлоксацин (М4), три из которых (М1–М3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальную активность *in vitro* метаболита М4, 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. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных 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 таблетки

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Крокскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Сорбиновая кислота

Титана диоксид

Тальк

Макрогол-6000

Полисорбат-80

Диметикон

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

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

Россия

АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

E-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

E-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001365)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 01.11.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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