



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципрофлоксацин

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Ципрофлоксацин

Международное непатентованное наименование: Ципрофлоксацин

Химическое название: 4-Оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 100 мл:

Активное вещество:

Ципрофлоксацина гидрохлорид - 222,0 мг

(соответствует 200,0 мг ципрофлоксацина)

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид - 865,0 мг

Молочная кислота (90 %) - 71,1 мг

(соответствует 63,2 мг молочной кислоты в пересчете на 100 % вещество)

Динатрия эдетата дигидрат - 10,0 мг

Лимонной кислоты моногидрат - 12,0 мг

Натрия гидроксид - 23,0 мг

1 М раствор хлористоводородной кислоты или - до pH 3,5 – 4,6

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций - до 100 мл

Теоретическая осмолярность: 310 мОсм/л.

Описание

Прозрачный зеленовато-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Ципрофлоксацин обладает активностью *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Бактерицидное действие ципрофлоксацина осуществляется посредством ингибирования бактериальных топоизомераз II типа (топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Механизм резистентности

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

Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации, в основном, приводят к развитию клинически значимой резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда.

Резистентность к ципрофлоксацину, как и ко многим другим антибиотикам, может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (как это часто происходит в случае *Pseudomonas aeruginosa*) и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазмиде геном *Qnr*. Механизмы резистентности, которые приводят к инактивации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, обычно чувствительны к ципрофлоксацину.

Минимальная бактериальная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности *in vitro*. Воспроизводимые критерии тестирования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже.

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам.

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

Микроорганизм	Чувствительный (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1

<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,5$	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Staphylococcus</i> ¹ <i>spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	$<0,125$	>2
<i>Haemophilus influenza</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	$\leq 0,5$	$>0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	$\leq 0,5$	>1

1. *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина связаны с высокодозной терапией.
2. *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и относится к категории микроорганизмов с «промежуточной» чувствительностью.
3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговые значения «чувствительные» или «умеренно-чувствительные», очевидно, встречаются очень редко, так как до настоящего времени сообщений о них не было. Тесты по идентификации и чувствительности к антибиотикам при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референтной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими используемый в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./Moraxella spp.* - возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.
4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись преимущественно на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

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

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

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	> 0,12 ^е
	> 35 ^ж	33-34 ^ж	< 32 ^ж
<i>Bacillus anthracis, Yersinia pestis</i>	< 0,25 ^а	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	< 0,5	-	-

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Mueller-Hinton (САННВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре (35±2) °С в течение 16-20 ч для штаммов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *Bacillus anthracis*; 20-24 ч для *Acinetobacter spp.*; 24 ч для *Y. pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 ч).

б. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агару Mueller-Hinton, который инкубируют с доступом воздуха при температуре (35±2) °С в течение 16-18 ч.

в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре (35±2) °С 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) °С в течение 16-18 ч.

д. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гоноккоккового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре (36±1) °С (не превышающей 37 °С) 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 Mueller-Hinton (САННВ) с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO₂ при (35±2) °С в течение 20-24 ч.

ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Mueller-Hinton (САННВ) с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при (35±2) °С 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*).

Фармакокинетика

Всасывание. После внутривенного (в/в) введения максимальная концентрация (C_{max}) ципрофлоксацина достигается в конце инфузии. При в/в введении фармакокинетика ципрофлоксацина была линейной в диапазоне доз до 400 мг.

При в/в введении препарата 2 или 3 раза в сутки не отмечено кумуляции ципрофлоксацина и его метаболитов.

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

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

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

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

Метаболизм. 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 М4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Выведение. Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество – через желудочно-кишечный тракт.

Почечный клиренс составляет 0,18-0,3 л/ч/кг, общий клиренс – 0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У пациентов с неизменной функцией почек, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет обычно 3-5 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

Дети. В исследовании у детей значения C_{max} в плазме крови и площади под кривой AUC не зависели от возраста. Заметного увеличения значений C_{max} и AUC при многократном применении препарата (в дозе 10 мг/кг 3 раза в день) не наблюдалось. У десяти детей с тяжелым сепсисом в возрасте менее 1 года значение C_{max} составляло 6,1 мг/л (диапазон от 4,6 до 8,3 мг/л) после инфузии продолжительностью 1 ч при дозе 10 мг/кг, а у детей в возрасте от 1 до 5 лет – 7,2 мг/л (диапазон от 4,7 до 11,8 мг/л). Значения AUC в соответствующих возрастных группах составили 17,4 мг·ч/л (диапазон от 11,8 до 32,0 мг·ч/л) и 16,5 мг·ч/л (диапазон от 11,0 до 23,8 мг·ч/л). Эти значения соответствуют диапазону, о котором сообщается для взрослых пациентов при применении терапевтических доз препарата. На основании фармакокинетического анализа у детей с различными инфекциями предполагаемое среднее время полувыведения у детей составляет приблизительно 4-5 ч.

Показания для применения

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. и стафилококками;
- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa* или стафилококками;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и/или мочевыводящих путей;

- инфекции половых органов, включая аднексит, простатит, гонорею;
- 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*.

Дети

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину, любому другому компоненту препарата или другим препаратам из группы фторхинолонов, одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости), детский и подростковый возраст до 18 лет (кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы), беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга; нарушение мозгового кровообращения; заболевания центральной нервной системы (ЦНС): эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), органические поражения головного мозга или инсульт; 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); электролитный

дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомagneмией); одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе, антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP4501A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин); психические заболевания; миастения *gravis*; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения цiproфлoксацина 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 цiproфлoксацин не следует назначать беременным женщинам. В то же время в ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было. Цiproфлoксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных цiproфлoксацин не следует назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

Взрослые

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:

Таблица 1. Рекомендуемые дозы цiproфлoксацина у взрослых.

Показание	Разовая доза для взрослых с учетом кратности введения в сутки (цiproфлoксацин, мг, в/в введение)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	От 400 мг x 2 раза в сутки до 400 мг x 3 раза в сутки
Инфекции мочеполовой системы: • острые, неосложненные • осложненные • аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	От 200 мг x 2 раза в сутки до 400 мг x 2 раза в сутки От 400 мг x 2 раза в сутки до 400 мг x 3 раза в сутки От 400 мг x 2 раза в сутки до 400 мг x 3 раза в сутки
Диарея	400 мг x 2 раза в сутки
Другие инфекции (см. раздел «Показания к применению»)	400 мг x 2 раза в сутки
Особо тяжелые инфекции, представляющие угрозу для жизни, в особенности при наличии <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> или <i>Streptococcus spp.</i> в т.ч.	400 мг x 3 раза в сутки

• пневмония, вызванная <i>Streptococcus spp.</i> • рецидивирующие инфекции при муковисцидозе • инфекции костей и суставов • септицемия • перитонит	
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	400 мг х 2 раза в сутки (взрослые)

Дети и подростки

Таблица 2. Рекомендуемые дозы ципрофлоксацина у детей и подростков.

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

Режим дозирования у отдельных групп пациентов

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

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

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

См. информацию в таблицах 1 и 2.

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

Режим дозирования для взрослых пациентов с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе:

- при КК 30-60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови 1,4-1,9 мг/100 мл максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 800 мг в сутки;

- при КК <30 мл/мин/1,73 м² и менее или его концентрации в плазме крови ≥2 мг/100 мл (тяжелая почечная недостаточность) максимальная доза препарата Ципрофлоксацин

должна составлять 400 мг в сутки в дни проведения диализа после осуществления процедуры.

Режим дозирования у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на продленном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД)

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

Режим дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции почек и печени

- при КК 30-60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови 1,4-1,9 мг/100 мл максимальная доза препарата Ципрофлоксацин должна составлять 800 мг в сутки;

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

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

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

Способ применения

Препарат Ципрофлоксацин вводится в виде внутривенной инфузии длительностью не менее 60 мин. Инфузионный раствор следует вводить медленно в крупную вену, что позволит предотвратить осложнения в месте инфузии. Инфузионный раствор можно вводить изолированно или вместе с другими совместимыми инфузионными растворами.

Совместимость с другими растворами

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

Раствор, полученный после смешивания препарата Ципрофлоксацин с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности препарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора. Если совместимость с другим инфузионным раствором/препаратом не подтверждена, инфузионный раствор препарата Ципрофлоксацин следует вводить отдельно.

Видимыми признаками несовместимости являются выпадение осадка, помутнение или изменение цвета раствора. Несовместимость имеет место со всеми растворами/препаратами, которые физически или химически нестабильны при значении pH

инфузионного раствора ципрофлоксацина (например, пенициллины, растворы гепарина), и, в особенности, с растворами, которые изменяют значение pH в щелочную сторону (pH инфузионного раствора ципрофлоксацина составляет 3,5-4,6). Раствор ципрофлоксацина светочувствителен, поэтому бутылку следует вынимать из коробки только перед использованием. При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения

Взрослые

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

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

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

Дети и подростки

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

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении ципрофлоксацина, систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – эозинофилия; редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия; очень редко –

гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга (угрожающее жизни).

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек; очень редко – анафилактические реакции, анафилактический шок (в том числе угрожающий жизни), сывороточная болезнь.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – снижение аппетита и количества принимаемой пищи; редко – гипергликемия, гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто – психомоторная гиперактивность/ажитация; редко – спутанность сознания и дезориентация, тревожность, депрессия (которая может приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а так же попытка суицида или удавшийся суицид), нарушение сновидений (ночные кошмары), галлюцинации; очень редко – психотические реакции (которые могут приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а так же попытка суицида или удавшийся суицид).

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): нечасто – головные боли, головокружение, нарушение сна, нарушение вкуса; редко – парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии) и вертиго; очень редко – мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (с псевдотуморозной симптоматикой); частота неизвестна – периферическая нейропатия и полинейропатия.

Со стороны органа зрения: редко – расстройства зрения; очень редко – нарушения цветового восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – шум в ушах, потеря слуха; очень редко – нарушения слуха.

Со стороны сердца: редко – тахикардия; частота не определена – удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, в т.ч. типа «пируэт» (чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT).

Со стороны сосудов: редко – вазодилатация, снижение артериального давления, ощущение «прилива» крови к лицу; очень редко – васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея; нечасто – рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм; редко – псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом); очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышении концентрации билирубина; редко – нарушение функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный); очень редко – некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница; редко – фотосенсибилизация, образование волдырей неуточненной этиологии; 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 не определена – острая генерализованная пустулезная экзантема.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – артралгия; редко – миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги; очень редко – мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахиллового), обострение симптомов миастении.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение функции почек; редко – почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – реакции в месте введения; нечасто – болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка, грибковые суперинфекции; редко – отеки, потливость (гипергидроз); очень редко – нарушения походки.

Лабораторные показатели: нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы; редко – повышение активности амилазы, изменение концентрации протромбина; частота не определена – повышение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

Частота развития следующих побочных эффектов при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при внутривенном введении препарата и с последующим 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, угнетение костного

мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз печени, петехии, разрыв сухожилия.

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, спутанность сознания, психическое возбуждение.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, провести другие меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функцию почек, включая pH и кислотность мочи. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

При одновременном применении цiproфлoксaцинa и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или снижение) концентрации фенитоина в плазме крови. Для предупреждения снижения противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предупреждения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоина при прекращении приема цiproфлoксaцинa, рекомендуется определять концентрацию фенитоина в плазме крови как в период совместного применения, так и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии. Одновременное применение цiproфлoксaцинa и пероральных гипогликемических препаратов, главным образом, производных сульфанилмочевины (глибенкламид, глимепирид) может приводить к развитию гипогликемии за счет усиления действия пероральных гипогликемических препаратов.

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

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

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

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP4501A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $C_{\max}$ дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP4501A2, приводит к увеличению AUC и $C_{\max}$ ропинирола на 60 и 84 %, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

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

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней возможно увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно (необходима коррекция режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии).

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

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

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

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

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

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

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

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

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

Совместное применение ципрофлоксацина и непрямых антикоагулянтов (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на повышение международного нормализованного отношения (МНО). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и непрямых антикоагулянтов, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Особые указания

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

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

Иногда уже после введения первой дозы ципрофлоксацина могут развиваться 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.

Ципрофлоксацин может вызывать 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 препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами IA и III классов, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, гипокалиемии, гипомagneмии).

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности, при наличии симптомов заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, применение ципрофлоксацина следует прекратить. У пациентов, принимающих ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP4501A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами (в том числе, теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол и оланзапин), так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

In vitro в лабораторных тестах ципрофлоксацин подавляет рост *Mycobacterium tuberculosis*, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

При одновременном внутривенном введении ципрофлоксацина и лекарственных средств для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, электрокардиограммы.

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

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и страдающим заболеваниями ЦНС (например, снижением порога судорожной готовности, имеющих судорожные припадки в анамнезе, нарушение 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. В некоторых случаях побочные реакции со стороны ЦНС могут возникнуть после первого применения препарата. При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. При возникновении судорог применение препарата следует прекратить. Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин, в редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать в суицидальные мысли и самоповреждающее поведение, такие как попытки суицида, в том числе свершившиеся. Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом врачу. При применении ципрофлоксацина отмечены случаи развития сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или мышечной слабости. При возникновении таких симптомов, как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

При возникновении вовремя или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в соответствующей дозе). Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 часов после начала терапии, воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых

пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. При появлении первых признаков тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) лечение следует прекратить и исключить физические нагрузки, а также проконсультироваться с врачом. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с применением хинолонов.

Пациентам с тяжелой миастенией *gravis* ципрофлоксацин следует применять с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

При применении ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и ультрафиолетовым излучением. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменения кожных покровов, напоминающие солнечные ожоги).

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах.

Было установлено, что ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеет муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

При внутривенном введении (в/в) препарата возможно возникновение местной воспалительной реакции в месте введения (отек, боль). Эта реакция встречается чаще, если время инфузии составляло 30 минут и менее. Реакция быстро проходит после окончания инфузии и не является противопоказанием для последующего введения препарата, если только ее течение не осложнится.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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. Поэтому во время лечения следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 100 мл в бутылки полиэтиленовые без колпачка или с навариваемым евроколпачком или пластиковым колпачком или пробкой инфузионной.

По 1 бутылке в герметично запаянном пакете из пленки полимерной или без пакета в пачке из картона коробочного вместе с инструкцией по применению.

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

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 30 °С. Не допускать замораживания.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Организация, принимающая претензии:

ООО «ИСТ-ФАРМ», Россия,

692525, Приморский край,

г. Уссурийск, ул. Волочаевская, 120-Б.

Тел./факс: (4234) 33-81-27, 33-69-88.

e-mail: secret@eastpharm.ru

Производитель:

ООО «ИСТ-ФАРМ», Россия,

692525, Приморский край,

г. Уссурийск, ул. Волочаевская, 120-Б.

Тел./факс: (4234) 33-81-27, 33-69-88.

e-mail: secret@eastpharm.ru

или

Производитель:

ООО «Фармасинтез-Тюмень»,

625059, г. Тюмень,

7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Тел.: (3452) 694-510

Представитель

ООО «ИСТ-ФАРМ»



Малых Н.Ю.