

Состав

действующее вещество: ципрофлоксацин;

1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата эквивалентно ципрофлоксацина 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон (К 30), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, натрия кроскармеллоза; покрытие Sepifilm LP 770: гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки продолговатой формы, покрытые оболочкой, белого цвета, с тиснением «500» и «SIP» и линией разлома с одной стороны, гладкие - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Группа фторхинолонов. Код АТХ J01M A02.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Бактерицидное действие ципрофлоксацина как фторхинолонового антибактериального средства обусловлено способностью подавлять топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу и топоизомеразу IV), которые необходимы во многих процессах жизненного цикла ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи.

Эффективность главным образом зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке крови (C_{max}) и минимальной ингибиторной концентрацией (МИК) ципрофлоксацина для бактериального патогена и от значения площади под кривой (AUC) и МИК.

Механизм резистентности.

Резистентность к ципрофлоксацину *in vitro* обычно связана с мутациями сайта-мишени, которые возникают в топоизомеразами IV и ДНК-гиразы путем многоступенчатых мутаций. Степень перекрестной резистентности между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами, что является следствием вышеуказанного, бывает разной. Единичные мутации, как правило, не приводят к клинической резистентности, однако множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность к нескольким или всем представителям класса фторхинолонов.

Такие механизмы резистентности как непроницаемость и/или эффлюксный насос могут вызвать различное влияние на чувствительность к фторхинолонов, зависит от физиохимических свойств различных представителей указанного класса и родства транспортных систем для каждого действующего вещества. Все *in vitro* механизмы резистентности целом наблюдаются в клинических изолятов.

Механизмы резистентности, инактивируют другие антибактериальные средства, такие как барьер проницаемости (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюксные механизмы, могут влиять на чувствительность к ципрофлоксацину.

Сообщалось о развитии плазмидопосредкованной резистентности, кодированной *qnr* геном.

Спектр антибактериальной активности.

Точки отделяют чувствительные штаммы от штаммов со средней чувствительностью, а остальные - от резистентных штаммов.

Рекомендации EUCAST

Микроорганизмы	Чувствительны	Резистентные
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Staphylococcus spp. ¹	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Haemophilus influenzae та Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Neisseria meningitidis	≤ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Не связаны с видами контрольные точки *	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Staphylococcus spp. - контрольные точки для ципрофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз.

* Не связанные с видами контрольные точки были определены главным образом на основе данных соотношения фармакокинетических и фармакодинамических данных и не зависят от МИК для отдельных видов. Они используются только для видов, которые не имеют собственных точек, а не для тех видов, где проведение теста на чувствительность не рекомендуется.

Распространенность приобретенной резистентности выделенных видов может варьироваться в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такого уровня, что польза от применения средства, по крайней мере в отношении некоторых видов инфекций, сомнительна.

К ципрофлоксацину в общем чувствительны роды и виды бактерий (для вида Streptococcus см. Раздел «Особенности применения»).

Чувствительные (обычно) виды микроорганизмов
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u>
Bacillus anthracis (1)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae*

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis*

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаэробные микроорганизмы

Mobiluncus

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp.* (2)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii+

Burkholderia cepacia+*

Campylobacter spp.+*

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Анаэробные микроорганизмы

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Микроорганизмы, изначально резистентные к ципрофлоксацину

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

За исключением указанных выше

Другие микроорганизмы

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных изолятов по утвержденным клиническим показаниям

+ Показатель резистентности $\geq 50\%$ в одной или более стран ЕС.

(§) Естественная средняя чувствительность при отсутствии приобретенного механизма резистентности

(1) Были проведены исследования на экспериментальных животных с инфицированием их воздушно-капельным путем спорами *Bacillus anthracis*; эти исследования доказывают, что прием антибиотиков сразу после контакта с патогеном помогает избежать заболевания, если удастся достичь уменьшения количества спор ниже инфицирующей дозы. Рекомендации по применению ципрофлоксацина базируются преимущественно на данных чувствительности *in vitro* у животных вместе с ограниченными данными, полученными у людей. Лечение продолжительностью 2 месяца пероральной формой ципрофлоксацина в дозе 500 мг дважды в сутки считается эффективным для предупреждения инфицирования сибирской язвой у взрослых. Врач должен обратиться к национальным и/или международным протоколам лечения сибирской язвы.

(2) Метициллин-резистентный *S. aureus* очень часто является одновременно резистентным и к фторхинолонов. Показатель резистентности к метициллину всех видов стафилококка составляет около 20-50% и является обычно высоким в госпитальных изолятов.

Доклинические данные по безопасности.

Доклинические данные не проявляют особой опасности для людей на основе общепринятых исследований токсичности однократной дозы, токсичности повторяющихся доз, канцерогенного потенциала или репродуктивной токсичности.

Фармакокинетика

Абсорбция.

После приема внутрь таблеток ципрофлоксацина в дозе 250 мг, 500 мг и 750 мг ципрофлоксацин быстро и хорошо всасывается преимущественно из верхнего отдела тонкого кишечника. Максимальные концентрации в сыворотке крови достигается через 1-2 часа.

Однократные дозы 100-750 мг приводили к дозозависимых максимальных сывороточных концентраций (C_{max}) между 0,56 и 3,7 мг/л. Сывороточные концентрации растут пропорционально при дозах до 1000 мг.

Абсолютная биодоступность составляет 70-80%. Пероральная доза ципрофлоксацина 500 мг каждые 12 часов характеризовалась общей площадью под кривой концентрация/время (AUC), эквивалентной такой после инфузии 400 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 12 часов.

Распределение.

Процент связывания ципрофлоксацина с белками крови незначительное (20-30%). Ципрофлоксацин находится в плазме крови преимущественно в неионизированной форме и имеет значительный объем распределения в состоянии устойчивого равновесия, который составляет 2-3 л/кг массы тела достигает высоких концентраций в различных тканях, например в легких (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, образцы биопсии), синусах, горящих поврежденных тканях и в тканях мочеполовых органов (моча, простата, эндометрий), где общая концентрация превышает таковую в плазме крови.

Метаболизм.

Были зафиксированы низкие концентрации следующих четырех метаболитов: дезетиленципрофлоксацину (M1), сульфоципрофлоксацину (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацину (M4). Метаболиты демонстрируют *in vitro* антимикробную активность, но в меньшей степени, чем исходное соединение.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2.

Выведение.

Ципрофлоксацин выделяется преимущественно в неизмененном виде почками и меньше - через кишечник. Период полувыведения из плазмы у лиц с нормальной функцией почек - примерно 4-7 часов.

Выведение ципрофлоксацина (% дозы) при пероральном применении		
Название	Пути выведения	
	С мочой	С фекалиями
Ципрофлоксацин	44,7	25
Метаболиты (М1-М4)	11,3	7,5

Почечный клиренс составляет 180-300 мл/кг/ч, а общий клиренс - 480-600 мл/кг/час. Ципрофлоксацин подлежит клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При серьезном нарушении функции почек период полувыведения ципрофлоксацина составляет до 12 часов.

Непочечный клиренс ципрофлоксацина объясняется, в первую очередь, трансинтестинальную секрецией и метаболизмом. 1% дозы выделяется через желчные пути. Ципрофлоксацин в высоких концентрациях присутствует в желчи.

Дети.

Фармакокинетические данные в отношении детей ограничены. В ходе исследований при участии детей не наблюдалось возрастной зависимости C_{max} и показателя AUC (в возрасте от 1 года). После многократного применения препарата (10 мг/кг три раза в сутки) повышения C_{max} и AUC не наблюдалось. У 10 детей с тяжелым сепсисом возрасте до 1 года показатель C_{max} составлял 6,1 мг/л (диапазон 4,6-8,3 мг/л) после однократной инфузии в дозе 10 мг/кг. Этот показатель составлял 7,2 мг/л (диапазон 4,7-11,8 мг/л) у детей в возрасте от 1 до 5 лет. Значение AUC составляли 17,4 мг * ч/л (диапазон 11,8-32,0 мг * ч/л) и 16,5 мг * ч/л (диапазон 11-23,8 мг * ч/л) в соответствующих возрастных группах. Эти значения находятся в пределах нормы, которая была зафиксирована у взрослых при терапевтической дозе. Согласно фармакокинетического анализа педиатрических больных с различными инфекциями, прогнозируемый средний период полувыведения у детей составляет примерно 4-5 часов, а биодоступность суспензии для перорального применения - от 50% до 80%.

Показания

Ципробел показан для лечения нижеперечисленных инфекций (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»). Перед началом терапии следует обратить особое внимание на всю доступную информацию о резистентности к ципрофлоксацину.

Следует принять во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

Взрослые

Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких;
- бронхолегочные инфекции при кистозный фиброз или при бронхоэктазах;
- пневмония.

Хронический гнойный средний отит.

Обострение хронического синусита, особенно если он вызван грамотрицательными бактериями.

Инфекции мочевого тракта.

Инфекционные поражения половой системы:

- гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*;
- орхоэпидидимит, в частности вызванный чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*;
- воспалительные заболевания тазовых органов, в частности вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*.

Инфекции желудочно-кишечного тракта (например диарея путешественника).

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями.

Тяжелое течение отита наружного уха.

Инфекции костей и суставов.

Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно применять для ведения пациентов с нейтропенией и гипертермией в случае подозрения относительно бактериального инфекционного генеза лихорадки в указанной категории пациентов.

Дети и подростки

Бронхолегочные инфекции при кистозный фиброз, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*)

Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.

Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно применять для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков, когда врач считает это необходимым.

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения кистозного фиброза и/или тяжелых инфекций у детей и подростков (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину, к другим препаратам группы фторхинолонов или к любой из вспомогательных веществ препарата.

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других средств на ципрофлоксацин.

Препараты, удлиняющие интервал QT.

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует назначать с осторожностью пациентам, получающим препараты, которые удлиняют интервал QT (например антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики) (см. Раздел «Особенности применения»).

Формирование хелатного комплекса.

При одновременном применении ципрофлоксацина (перорально) и лекарственных средств, содержащих многовалентные катионы и минеральные добавки (например кальций, магний, алюминий, железо), фосфатсвязывающих полимеров (например севеламер или карбонат лантана), сульфат или антацидов, а также препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащие магний, алюминий или кальций, абсорбция ципрофлоксацина снижается. В связи с этим ципрофлоксацин следует принимать или за 1-2 часа до или хотя бы через 4 часа после приема этих препаратов. Данное ограничение не касается антацидов, принадлежащих к классу блокаторов H₂-рецепторов.

Пищевые и молочные продукты.

Кальций в составе пищевых продуктов незначительно влияет на абсорбцию. Однако следует избегать одновременного приема ципрофлоксацина и молочных или обогащенных минералами продуктов (таких как молоко, йогурт, апельсиновый сок с повышенным содержанием кальция), так как абсорбция ципрофлоксацина может снижаться.

Пробенецид.

Пробенецид влияет на почечную секрецию ципрофлоксацина. Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Метоклопрамид.

Метоклопрамид ускоряет всасывание ципрофлоксацина (пероральной формы), в результате чего достижения максимальной концентрации в плазме крови происходит быстрее. Не отмечено влияния на биодоступность ципрофлоксацина.

Омепразол.

Одновременное применение ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих омепразол, приводит к незначительному снижению C_{max} и AUC ципрофлоксацина.

Влияние ципрофлоксацина на другие лекарственные средства.

Тизанидин.

Тизанидин нельзя применять одновременно с ципрофлоксацином (см. Раздел «Противопоказания»). В ходе клинического исследования с участием здоровых

добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови (увеличение максимальной концентрации в 7 раз, диапазон - 4-21 раз, увеличение показателя AUC - в 10 раз, диапазон - 6-24 раза). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови ассоциируются гипотензивные и седативные побочные реакции.

Метотрексат.

При одновременном применении ципрофлоксацина возможно замедление тубулярного транспорта метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность возникновения побочных токсических реакций, вызванных метотрексатом, поэтому их одновременное применение не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применений»).

Теофиллин.

Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может привести к нежелательному повышению концентрации теофиллина в сыворотке крови, что в свою очередь, может привести к развитию побочных реакций. В редких случаях такие побочные реакции могут угрожать жизни или иметь летальный исход. Поэтому при одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и при необходимости снижать его дозу (см. Раздел «Особенности применения»).

Другие производные ксантина.

После одновременного применения ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифилин) сообщалось о повышении концентраций производных этих ксантинов в сыворотке крови.

Фенитоин.

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточных концентраций фенитоина, поэтому рекомендуется мониторинг уровней препарата.

Циклоспорин.

Было определено транзиторное повышение креатинина сыворотки крови при одновременном применении ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих циклоспорин. Поэтому необходим регулярный (2 раза в неделю) контроль концентрации креатинина сыворотки крови у этих пациентов.

Антагонисты витамина К.

При одновременном применении ципрофлоксацина и антагонистов витамина К может усиливаться их антикоагулянтное действие. Степень риска может варьировать в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния больного, поэтому точно оценить влияние ципрофлоксацина на повышение значения международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Следует проводить регулярный контроль МНО во время и сразу после одновременного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиону).

Дулоксетин.

В ходе клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может привести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно ожидать похожих эффектов при одновременном применении указанных препаратов (см. раздел «Особенности применения»).

Ропинирол.

В ходе клинических исследований было обнаружено, что одновременное применение ропинирола с ципрофлоксацином, ингибитором изоэнзима CYP450 1A2 умеренного действия, приводит к повышению максимальной концентрации и AUC ропинирола на 60% и 84% соответственно. Мониторинг побочных эффектов ропинирола и соответствующее корректировки дозы рекомендуется осуществлять при и сразу после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. Раздел «Особенности применения»).

Лидокаин.

Было показано, что у здоровых лиц одновременное применение ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, и лекарственных средств, содержащих лидокаин, снижает клиренс внутривенного лидокаина на 22%. Несмотря на нормальную переносимость лечения лидокаином, возможно взаимодействие с ципрофлоксацином, что ассоциируется с побочными реакциями при одновременном применении указанных препаратов.

Клозапин.

После одновременного применения 250 мг ципрофлоксацина с клозапином течение 7 дней сывороточные концентрации клозапина и N-десметилклозапина были повышены на 29% и 31% соответственно. Рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение и соответствующую коррекцию дозы клозапина при и сразу после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. Раздел

«Особенности применения»).

Силденафил.

Стах и AUC силденафила увеличились примерно в 2 раза у здоровых добровольцев после одновременного приема внутрь 50 мг силденафила и 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ципрофлоксацина с силденафилом и учитывать соотношение риск/польза.

Особенности применения

Тяжелые инфекции и/или смешанные инфекции, вызванные грамположительными или анаэробными бактериями.

Ципрофлоксацин не применять в качестве монотерапии для лечения тяжелых инфекций и инфекций, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями. Для лечения указанных инфекций ципрофлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Стрептококковые инфекции (включая *Streptococcus pneumoniae*).

Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковых инфекций из-за недостаточной эффективности.

Инфекции половой системы.

Фторхинолонрезистентные штаммы *Neisseria gonorrhoeae* могут повлечь гонококковый уретрит, цервицит, орхоэпидидимит и воспалительные заболевания тазовых органов.

Соответственно, ципрофлоксацин следует применять для лечения гонококкового уретрита или цервицита только при условии исключения в *Neisseria gonorrhoeae* резистентности к ципрофлоксацину.

Эмпирическую терапию ципрофлоксацином при орхоэпидидимита и воспалительных заболеваниях органов малого таза можно применять только в сочетании с другими соответствующими антибактериальными средствами (например, цефалоспорины), за исключением клинических ситуаций, когда исключено наличие ципрофлоксацинрезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*.

Если через 3 дня не наступает клиническое улучшение, лечение следует пересмотреть.

Инфекции мочевого тракта.

В странах Европейского Союза наблюдается различная резистентность к фторхинолонам со стороны *Escherichia coli*, распространенного возбудителя, вызывает инфекции мочевыводящих путей. При назначении терапии врачам рекомендуется учитывать локальную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Считается, что однократные дозы ципрофлоксацина, которые можно применять при неосложненном цистите у женщин предклимактерического периода, менее эффективны, чем длительная терапия препаратом. Этот факт необходимо учитывать, учитывая растущий уровень резистентности *Escherichia coli* к хинолонов.

Интраабдоминальные инфекции.

Данные по эффективности ципрофлоксацина при лечении постоперационных интра- абдоминальных инфекций ограничены.

Диарея путешественников.

При выборе препарата следует учитывать информацию о резистентности к ципрофлоксацина возбудителей в странах, которые были посещены.

Инфекции костей и суставов.

Ципрофлоксацин следует применять в комбинации с другими антимикробными средствами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы.

Применение людям основывается на данных определения чувствительности *in vitro*, опытов на животных и на ограниченных данных, полученных при применении человеку. Врач должен действовать в соответствии с национальными и/или международных протоколов лечения сибирской язвы.

Бронхолегочные инфекции при кистозный фиброз.

В клинические исследования были включены детей и подростков в возрасте 5-17 лет. Более ограниченный опыт лечения детей в возрасте от 1 до 5 лет.

Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.

Следует рассмотреть возможность лечения инфекций мочевого тракта с применением ципрофлоксацина, когда другое лечение невозможно. Лечение должно основываться на результатах микробиологического исследования.

По данным клинических исследований оценивали применение цiproфлоксацина детям и подросткам 1-17 лет.

Другие специфические тяжелые инфекции.

Применение цiproфлоксацина может быть оправдано по результатам микробиологического исследования при других тяжелых инфекций согласно официальным рекомендациям или после тщательной оценки соотношения польза/риск, когда другое лечение применить нельзя, или когда общепринятое лечение оказалось неэффективным.

Применение цiproфлоксацина в случае специфических тяжелых инфекций, кроме упомянутых выше, не оценивалось в ходе клинических исследований, а клинический опыт - ограничен. Итак, к лечению пациентов с такими инфекциями рекомендуется подходить с осторожностью.

Повышенная чувствительность к препарату.

Гиперчувствительность и аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактикоидные реакции, могут наблюдаться после приема разовой дозы цiproфлоксацина (см. Раздел «Побочные реакции»), и представлять угрозу для жизни. В таком случае применение цiproфлоксацина необходимо прекратить и, в случае необходимости, провести надлежащее медикаментозное лечение.

Опорно-двигательного аппарата.

В общем цiproфлоксацин нельзя применять пациентам с заболеваниями сухожилий/расстройствами, связанными с применением хинолонов в анамнезе. Несмотря на это, в редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения польза/риск этим пациентам можно назначать цiproфлоксацин для лечения отдельных тяжелых инфекционных процессов, а именно - в случае неэффективности стандартной терапии или бактериальной резистентности, когда результаты микробиологических исследований оправдывают применение цiproфлоксацина. При применении цiproфлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, даже в первые 48 часов лечения. Воспаление или разрыв сухожилий может возникнуть даже в течение нескольких месяцев после окончания лечения цiproфлоксацином. Риск тендинопатии может быть повышенным у пациентов пожилого возраста или у пациентов, которые одновременно применяют кортикостероиды (см. Раздел «Побочные реакции»). При возникновении каких-либо признаков тендинита (таких как болезненный отек, воспаление) применение цiproфлоксацина

следует прекратить. Пораженной конечности следует обеспечить покой.

Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис, из-за возможного обострения симптоматики указанного заболевания (см. Раздел «Побочные реакции»).

Фотосенсибилизация.

Доказано, что ципрофлоксацин вызывает фотосенсибилизацию. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, рекомендуется при лечении избегать прямого солнечного света или УФ-излучения (см. раздел «Побочные реакции»).

Центральная нервная система.

Известно, что ципрофлоксацин, как и другие хинолоны, может вызвать судороги или снижать порог судорожной готовности. Сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с расстройствами ЦНС, которые могут иметь склонность к возникновению судорог. При возникновении судорог прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочные реакции»). Даже после первого применения ципрофлоксацина могут возникнуть психотические реакции. В редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать до суицидальных мыслей и поступков, таких как самоубийство или его попытка. В этих случаях применение ципрофлоксацина следует прекратить.

У пациентов, получавших ципрофлоксацин, сообщалось о случаях полиневропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость, отдельно или в комбинации). Применение ципрофлоксацина следует прекратить пациентам, которые имеют симптомы невропатии, в частности боль, жжение, неприятные ощущения, онемение и/или слабость, с целью предупреждения развития необратимых состояний (см. Раздел «Побочные реакции»).

Сердечные расстройства.

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе ципрофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, в частности:

- при наследственном синдроме удлинения интервала QT;
- при одновременном применении препаратов, которые могут удлинять интервал QT (например антиаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейрорептики);

- при неоткорректированным электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомагниемия);
- при наличии заболеваний сердца (например сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут проявлять большую чувствительность к препаратам, удлиняют QT. Поэтому следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе ципрофлоксацин, в этих группах больных (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции», «Передозировка»).

Гипогликемия.

Как и при применении других хинолонов, чаще всего гипогликемия встречалась среди больных диабетом, преимущественно у пациентов пожилого возраста. Рекомендуются проводить тщательный контроль уровня глюкозы крови у всех больных диабетом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Желудочно-кишечный тракт.

Возникновение во время или после лечения тяжелой и устойчивой диареи (даже через несколько недель после лечения) может свидетельствовать о развитии антибиотикассоциированного колита (угрожающего жизни с возможным летальным исходом) и потребовать неотложного лечения (см. Раздел «Побочные реакции»). В таких случаях применение ципрофлоксацина необходимо прекратить и начать соответствующую терапию. Лекарственные средства, которые подавляют перистальтику, противопоказаны в указанной клинической ситуации.

Почек и мочевыделительной системы.

Сообщалось про кристаллургию, связанную с применением ципрофлоксацина (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие ципрофлоксацин, должны получать достаточное количество жидкости. Следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

Нарушение функции почек.

Поскольку ципрофлоксацин выводится преимущественно в неизменном виде почками, у пациентов с нарушением функции почек необходимо проводить коррекцию дозы согласно указанным в разделе «Способ применения и дозы», чтобы избежать повышения частоты побочных реакций, вызванных накоплением ципрофлоксацина.

Гепатобилиарной системы.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности, угрожающей жизни пациента (см. раздел «Побочные реакции»). В случае появления каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженность передней брюшной стенки), лечение следует прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о гемолитических реакциях у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует избегать применения ципрофлоксацина таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. В таком случае следует наблюдать за возможным появлением гемолиза.

Резистентность.

Во время или после курса лечения ципрофлоксацином резистентные бактерии могут быть выделены, с или без клинически определенной суперинфекции. Может существовать определенный риск выделения ципрофлоксацин-резистентных бактерий во время длительных курсов лечения и при лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450.

Ципрофлоксацин подавляет CYP1A2 и поэтому может вызвать повышение концентрации в сыворотке крови одновременно применяемых веществ, которые также метаболизируются этим ферментом (например теofilлина, клозапина, оланзапина, ропинирола, тизанидина, дулоксетина). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Итак, пациентов, которые применяют эти вещества одновременно с ципрофлоксацином, следует внимательно наблюдать относительно возможного возникновения клинических признаков передозировки. Также может возникнуть необходимость в определении сывороточных концентраций (например, тефлон) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Метотрексат.

Одновременное применение ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на результаты лабораторных анализов.

Ципрофлоксацин in vitro может влиять на результаты посева на *Mycobacterium tuberculosis* путем угнетения роста культуры микобактерий, что может привести к ложноотрицательных результатов анализа посева у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Фторхинолоны, к которым относится ципрофлоксацин, могут влиять на способность пациента управлять автомобилем и работать с механизмами через реакции со стороны ЦНС (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому способность управлять автотранспортом и работать с механизмами может быть нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Данные по применению ципрофлоксацина беременным демонстрируют отсутствие развития мальформаций или фето/неонатальной токсичности. Данные не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако наблюдалось влияние на незрелую хрящевую ткань, и нельзя исключить, что препарат может быть вредным для суставных хрящей новорожденных/плода. Поэтому в период беременности для предостережения лучше избегать приема ципрофлоксацина.

Период кормления грудью.

Ципрофлоксацин проникает в грудное молоко. Из-за риска повреждения суставных хрящей у новорожденных ципрофлоксацин не следует применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозу определять по показаниям, тяжестью и местом инфекции, чувствительностью организма (организмов) -збудника (возбудителей) к ципрофлоксацину, функции почек пациента, а у детей и подростков - по массе тела.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, особенностей клинической картины и типа возбудителя.

Лечение инфекций, вызванных определенными бактериями (например *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), может требовать применения высоких доз ципрофлоксацина и одновременного назначения других необходимых антибактериальных препаратов.

Лечение некоторых инфекций (например воспалительных заболеваний органов малого таза, интра- абдоминальных инфекций, инфекций у пациентов с нейтропенией, инфекций костей и суставов) может требовать одновременного назначения других необходимых антибактериальных препаратов в зависимости от вида выявленных патогенов.

Взрослые

Показания		Суточная доза, мг	Длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Инфекции нижних дыхательных путей		От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	7-14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	7-14 дней
	Хронический гнойный средний отит	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	7-14 дней
	Тяжелое течение отита наружного уха	750 мг дважды в сутки	От 28 дней до 3 месяцев
Инфекции мочевого тракта	Неосложненный цистит	От 250 мг дважды в сутки до 500 мг дважды в сутки	3 дня
		Женщинам перед менопаузой можно применять разовую дозу 500 мг	
	Осложненный цистит, неосложненный пиелонефрит	500 мг дважды в сутки	7 дней

Осложненный пиелонефрит	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	Не менее 10 дней, при некоторых особых клинических случаях (таких как абсцессы) лечение можно продлить до менее 21 дня	
Простатит	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	От 2 до 4 недель (острый) и от 4 до 6 недель (хронический)	
Инфекции половых органов	Гонококковый уретрит и цервицит	Одноразовая доза 500 мг	1 день (одноразовая доза)
	Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	Не менее 14 дней
Инфекции желудочно-кишечного тракта и интра-абдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальными патогенами, в частности <i>Shigella</i> spp., Кроме <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1, и тяжелая диарея путешественников, как эмпирическое лечение	500 мг дважды в сутки	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг дважды в сутки	5 дней
	Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг дважды в сутки	3 дня
	Тифоидную лихорадку	500 мг дважды в сутки	7 дней

Интраабдоминальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями	500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	От 5 до 14 днів	
Инфекции кожи и мягких тканей	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	От 7 до 14 дней	
Инфекции костей и суставов	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	Максимально 3 месяца	
Пациенты с нейтропенией и гипертермией в случае подозрения относительно бактериального инфекционного генеза лихорадки. Ципрофлоксацин следует применять одновременно с соответствующими антибактериальными препаратами/препаратом согласно официальным рекомендациям	От 500 мг дважды в сутки до 750 мг дважды в сутки	Терапию следует продолжать в течение всего периода нейтропении	
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	Одноразовая доза 500 мг	1 день (разовая доза)	
Профилактика после контакта и радикальное лечение легочной формы сибирской язвы у лиц, которые могут получать лечение пероральным путем, если это клинически необходимым. Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта.	500 мг дважды в сутки	60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i>	

Дети и подростки

Показания	Суточная доза, мг	Длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Кистозный фиброз	20 мг/кг массы тела два раза в сутки при максимальной дозе 750 мг	От 10 до 14 дней
Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит	От 10 мг/кг массы тела два раза в сутки до 20 мг/кг массы тела два раза в сутки при максимальной дозе 750 мг	От 10 до 21 дня
Профилактика после контакта и лечения легочной формы сибирской язвы у пациентов, которые могут получать лечение пероральным путем, если это клинически необходимо. Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта	От 10 мг/кг массы тела два раза в сутки до 15 мг/кг массы тела два раза в сутки при максимальной разовой дозе 500 мг	60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i>
Другие тяжелые инфекции	20 мг/кг массы тела два раза в сутки, при максимуме 750 мг на дозу	В соответствии с типом инфекций

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста должны получать дозу, выбранную в соответствии с тяжестью инфекции и клиренса креатинина пациента.

Почечная и печеночная недостаточность

Рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы для пациентов с нарушенной функцией почек:

Клиренс креатинина [мл/мин/1,73 м2]	Креатинин сыворотки крови [Мкмоль/л]	Пероральная доза [мг]
> 60	< 124	См. обычная дозировка
30-60	124-168	250-500 мг каждые 24 часа
< 30	> 169	250-500 мг каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа (после диализа)
Пациенты на перитонеальном диализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости в изменении дозировки ципрофлоксацина.

Исследований по дозировке ципрофлоксацина для детей с нарушенной почечной и/или печеночной функции не проводили.

Способ применения

Таблетки следует глотать не разжевывая, запивая жидкостью. Их можно принимать независимо от приема пищи. При приеме натощак действующее вещество всасывается быстрее. Таблетки ципрофлоксацина нельзя принимать вместе с молочными продуктами (например с молоком, йогуртом) или фруктовыми соками с добавлением минералов (например с апельсиновым соком, обогащенным кальцием) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В тяжелых случаях или если пациент неспособен принимать таблетки (в частности при энтеральном питании), рекомендуется начинать терапию с внутривенного пути введения ципрофлоксацина, пока не будет возможным переход на пероральный прием.

Дети

Применение ципрофлоксацина детям и подросткам нужно проводить в соответствии с действующими официальными рекомендациями. Лечение с применением ципрофлоксацина должен проводить только врач с опытом ведения детей и подростков, больных кистозным фиброзом и/или тяжелые инфекции.

Ципрофлоксацин вызывал Артриты опорных суставов. Однако лечение ципрофлоксацином детей и подростков нужно начинать только после тщательной оценки соотношения польза/риск из-за риска развития побочных реакций, связанных с суставами и/или окружающими тканями.

Передозировка

Сообщалось, что передозировка вследствие приема 12 г препарата приводила к симптомам умеренной токсичности. Острая передозировка в дозе 16 г приводило к развитию острой почечной недостаточности.

Симптомы передозировки включали головокружение, тремор, головную боль, повышенную утомляемость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, абдоминальный дискомфорт, почечную и печеночную недостаточность, а также кристаллурия и гематурия. Сообщалось также про обратную почечную токсичность.

Кроме обычных неотложных мероприятий, проводимых при передозировке рекомендовано контролировать функцию почек, в частности определение рН мочи и в случае необходимости - повышение ее кислотности для предупреждения явлений кристаллурии. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости. Антациды, содержащие в своем составе кальций или магний, теоретически должны снижать всасывание ципрофлоксацина при передозировке.

С помощью гемодиализа или перитонеальном диализе выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (<10%).

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение. Из-за возможного удлинения интервала QT целесообразным также проведение ЭКГ-мониторирование.

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось про такие побочные реакции на препарат, как тошнота и диарея.

Данные о побочных реакциях на препарат Ципробел приведены ниже.

Инфекции и инвазии: грибковые суперинфекции, антибиотико-ассоциированный колит с возможным летальным исходом (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны крови: эозинофилия, лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз,

панцитопения (опасная для жизни), угнетение функции костного мозга (опасное для жизни).

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, аллергический/ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок (опасный для жизни) (см. Раздел «Особенности применения»), реакции, подобные сывороточной болезни.

Метаболические нарушения: анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, гипогликемия (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики: психомоторная возбудимость/тревожность, спутанность сознания и дезориентация, тревожность, патологические сновидения, галлюцинации, депрессия (с возможными суицидальными идеями/мыслями или попытки/совершение самоубийства), психотические реакции (с возможными суицидальными идеями/мыслями или попытки/совершение самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушение вкуса, парестезии, дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая эпилептический статус см. Раздел «Особенности применения»), мигрень, нарушение координации, нарушение походки, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия и псевдоопухоли мозга, периферическая нейропатия и полинейропатия (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны органа зрения: нарушение зрения (например диплопия), нарушение цветового восприятия.

Со стороны органов слуха: шум в ушах, потеря слуха/нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, желудочковая аритмия и пируэт тахикардия (torsades de pointes) (определяли преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT (см. Разделы «Особенности применения», «Передозировка»).

Со стороны сосудов: вазодилатация, артериальная гипотензия, синкопальное состояние, васкулит.

Со стороны органов дыхания: одышка (включая астматические состояния).

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, диарея, рвота, боль в области желудка и кишечника, боль в животе, диспепсические расстройства, метеоризм, панкреатит.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня трансаминаз и билирубина, нарушение функции печени, холестатическая желтуха; гепатит, некроз печени, прогрессирует до печеночной недостаточности, угрожающей жизни (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи: сыпь, зуд, крапивница, фотосенсибилизация (см. Раздел «Особенности применения»), петехии, мультиформная эритема, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (с угрозой для жизни), токсический эпидермальный некролиз (с угрозой для жизни), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЕП).

Со стороны костно-мышечной системы: костно-мышечная боль (например боль в конечностях, пояснице, грудной клетке) артралгии, миалгии, артрит, повышение мышечного тонуса и судороги мышц, мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых) (см. раздел «Особенности применения»); обострение симптомов миастении гравис (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы, нарушения функции почек, почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия (см. Раздел «Особенности применения»), тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения: астения, лихорадка, отеки, повышенная потливость (гипергидроз).

Лабораторные показатели: повышение активности щелочной фосфатазы крови, отклонения от нормы уровня протромбина, увеличение уровня МНО (у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К), повышение активности амилазы.

* Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов с дополнительными факторами риска пролонгации интервала QT (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение детям

У детей артропатия наблюдается чаще (см. Раздел «Особенности применения»).

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Нобель Илач Санаи Ве Тиджарет А.Ш.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акчакоджа, №299, 81100 г. Стамбул, Турция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).