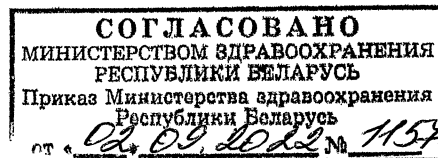


НД РБ

0791Б-2016



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦИПРОФЛОКСАЦИН, капсулы 250 мг.

Международное непатентованное наименование

Ciprofloxacin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна капсула содержит действующее вещество: ципрофлоксацин (в виде ципрофлоксацина гидрохлорида) – 250 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы твердые желатиновые, белого цвета, номер 0.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат назначают для лечения ряда инфекций, вызванных чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами. Перед началом терапии особое внимание следует обратить на имеющуюся информацию об устойчивости микроорганизмов к ципрофлоксацину. Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибиотиков.

Взрослые

–инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями:

- пневмонии;
- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе или бронхоэктазах;
- обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При ХОБЛ Ципрофлоксацин следует применять только в случае, если применение других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения таких инфекций, считается нецелесообразным;

–злокачественный наружный отит;

–хронический гнойный средний отит;

–обострение хронического синусита, особенно вызванное грамотрицательными бактериями;

–инфекции мочевыводящих путей:

- неосложненный острый цистит. При неосложненном остром цистите Ципрофлоксацин следует применять только в случае, если применение других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения таких инфекций, считается нецелесообразным;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;



- острый пиелонефрит;
- бактериальный простатит.
- инфекции половых путей:
 - гонококковый уретрит и цервицит, вызванные чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*;
 - эпидидимоорхит, в том числе вызванный *Neisseria gonorrhoeae*;
 - воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе вызванные *Neisseria gonorrhoeae*;
- инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественников);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями;
- инфекции костей и суставов;
- постконтактная профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы;
- лечение инфекций у пациентов с нейтропенией, если есть подозрение, что лихорадка вызвана бактериальной инфекцией.

Дети и подростки

- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит;
- постконтактная профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы;
- лечение тяжелых инфекций у детей и подростков в случаях, когда это считается необходимым.

Лечение ципрофлоксацином должны проводить только врачи, которые имеют большой опыт в терапии муковисцидоза и/или других тяжелых инфекций у детей и подростков (см. разделы 4.4 и 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза определяется по показанию к применению, тяжести и локализации инфекции, чувствительности патогенных микроорганизмов к ципрофлоксацину, функции почек пациента, а также по массе тела у детей и подростков.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания и от его клинического и бактериологического течения.

Лечение инфекций, вызванных некоторыми бактериями (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), может потребовать более высоких доз ципрофлоксацина и совместного применения с другими соответствующими антибактериальными средствами.

При лечении некоторых инфекций (например, воспалительное заболевание органов малого таза, интраабдоминальные инфекции, инфекции у пациентов с нейтропенией и инфекции костей и суставов) может потребоваться совместное применение с другими соответствующими антибактериальными средствами в зависимости от вовлеченных патогенных микроорганизмов.

Показания к применению	Разовые/ суточные дозы для взрослых	Общая продолжительность лечения (с учетом терапии парентеральными формами ципрофлоксацина)
Инфекции нижних дыхательных путей	500-750 мг 2 раза в день	7-14 дней

Показания к применению		Разовые/ суточные дозы для взрослых	Общая продолжительность лечения (с учетом терапии парентеральными формами ципрофлоксацина)
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	500-750 мг 2 раза в день	7-14 дней
	Хронический гнойный средний отит	500-750 мг 2 раза в день	7-14 дней
	Злокачественный наружный отит	750 мг 2 раза в день	От 28 дней до 3 месяцев
Инфекции мочевыводящих путей	Неосложненный острый цистит	250-500 мг 2 раза в день	3 дня
		Женщинам в пременопаузе – однократно 500 мг	
	Осложненный цистит, острый пиелонефрит	500 мг 2 раза в день	7 дней
	Осложненный пиелонефрит	500-750 мг 2 раза в день	Не менее 10 дней, в некоторых случаях (например, при абсцессах) – до 21 дня
	Бактериальный простатит	500-750 мг 2 раза в день	2-4 недели (острый), 4-6 недель (хронический)
Инфекции половых путей	Гонококковый уретрит и цервицит	Однократная доза 500 мг	1 день (однократная доза)
	Эпидидимоорхит и воспалительные заболевания органов малого таза	500-750 мг 2 раза в день	Не менее 14 дней
Инфекции желудочно- кишечного тракта и интраабдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальной инфекцией, в том числе <i>Shigella</i> spp., кроме <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> типа 1 и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественников	500 мг 2 раза в день	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> типа 1	500 мг 2 раза в день	5 дней
	Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг 2 раза в день	3 дня
	Брюшной тиф	500 мг 2 раза в день	7 дней
	Интраабдоминальные инфекции, вызванные	500-750 мг 2 раза в день	5-14 дней

НД РБ

07915-2016

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Показания к применению		Разовые/ суточные дозы для взрослых	Общая продолжительность лечения (с учетом терапии парентеральными формами ципрофлуксапина)
	грамотрицательными микроорганизмами		
Инфекции кожи и мягких тканей		500-750 мг 2 раза в день	7-14 дней
Инфекции костей и суставов		500-750 мг 2 раза в день	Не более 3 месяцев
Постконтактная профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы у пациентов, способных принимать препарат перорально, при клинической необходимости. Лечение следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.		500 мг 2 раза в день	60 дней с момента подтверждения контакта с <i>Bacillus anthracis</i>
Лечение инфекций у пациентов с нейтропенией. Рекомендовано назначение совместно с другими лекарственными средствами.		500-750 мг 2 раза в день	Лечение следует продолжать в течение всего периода нейтропении

Особые группы пациентов

Дети

Показания к применению	Суточная доза в мг	Общая продолжительность лечения (с учетом терапии, начатой парентеральными формами ципрофлуксапина)
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	20 мг/кг массы тела 2 раза в день; максимальная доза на один прием – 750 мг	10-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит	10 мг/кг – 20 мг/кг массы тела 2 раза в день; максимальная доза на один прием – 750 мг	10-21 день
Постконтактная профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы у пациентов, способных принимать препарат перорально, при клинической необходимости. Лечение следует начинать сразу после предполагаемого или	10 мг/кг – 15 мг/кг массы тела 2 раза в день; максимальная доза на один прием – 500 мг	60 дней с момента подтверждения контакта с <i>Bacillus anthracis</i>

подтвержденного инфицирования.		
Другие тяжелые инфекции	20 мг/кг массы тела 2 раза в день; максимальная доза на один прием – 750 мг	В соответствии с типом инфекции

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста препарат назначают в зависимости от степени тяжести инфекции и клиренса креатинина.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендованные начальные и поддерживающие дозы для пациентов с нарушением функции почек:

Клиренс креатинина [мл/мин/1,73 м ²]	Уровень креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]	Пероральная доза [мг]
> 60	< 124	Обычный режим дозирования
30-60	От 124 до 168	250-500 мг каждые 12 часов
< 30	> 169	250-500 мг каждые 24 часа
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа (после диализа)
Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Особенности назначения доз детям с нарушением функции почек и/или печени не изучались.

Способ применения

Внутрь. Капсулы следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. При приеме натощак происходит более быстрое всасывание препарата.

Ципрофлоксацин не следует принимать с молочными продуктами (молоко, йогурт) или напитками, обогащенными минералами (например, апельсиновый сок, обогащенный кальцием).

В тяжелых случаях или, если пациент не в состоянии принимать капсулы (например, больные на энтеральном питании), рекомендуется начать терапию с внутривенного введения ципрофлоксацина, с последующим переходом на пероральный прием препарата.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину, другим хинолонам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина (см. раздел 4.5);
- беременность;
- период лактации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать применения ципрофлоксацина у пациентов, в анамнезе которых присутствует развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных средств. Лечение таких

пациентов ципрофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза-риск.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (*продолжавшихся месяцы или годы*), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции немедленно прекратить прием ципрофлоксацина и обратиться к врачу.

Реакции гиперчувствительности

После приема однократной дозы препарата могут возникнуть реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и анафилактоидные реакции жизнеугрожающего характера. В случае возникновения указанных реакций необходимо отменить прием лекарственного препарата и назначить соответствующее лечение.

Костно-мышечная система

Ципрофлоксацин, как правило, не должен назначаться пациентам с заболеваниями/нарушениями сухожилий на фоне применения хинолонов в анамнезе. Назначение ципрофлоксацина возможно только в очень редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения польза-риск для лечения некоторых тяжелых инфекций при неэффективности или резистентности к стандартной терапии при подтвержденной чувствительности возбудителя к ципрофлоксацину.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда билатеральный, может развиваться в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием ципрофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Для лечения пораженных конечностей должны применяться соответствующие средства (например, иммобилизация). Если появляются признаки тендинопатии, не следует использовать кортикостероиды.

Миастения гравис

Ципрофлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам с миастенией гравис, поскольку препарат может обострять симптомы данного заболевания.

Нарушения зрения

При нарушениях зрения или при возникновении любых влияний на орган зрения следует немедленно проконсультироваться у офтальмолога.

Фотосенсибилизация

Ципрофлоксацин может вызвать фотосенсибилизацию. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей или УФ-облучения.

Судороги

0791Б-2016



Хинолоны могут провоцировать развитие судорог или ~~снижение судорожного порога~~. Ципрофлоксацин следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушениями ЦНС и предрасположенностью к судорогам. При развитии судорог применение ципрофлоксацина должно быть прекращено.

Психические нарушения

Развитие психических нарушений возможно даже после первого введения ципрофлоксацина. В редких случаях депрессия или психоз может прогрессировать до суицидального поведения. В этих случаях введение ципрофлоксацина следует прекратить.

Периферическая невропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, которая приводит к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют ципрофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Нарушения со стороны сердца

Удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, пациентами с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как, например:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- одновременное применение лекарственных препаратов, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому у этих пациентов следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина.

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, регургитации/недостаточности сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом, (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит);
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или

синдром Шегрена);

– регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Дисгликемия

Как и в случае других хинолонов, на фоне применения ципрофлоксацина были зарегистрированы нарушения уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию, которые чаще встречались у пациентов с сахарным диабетом, особенно пожилого возраста, получавших сопутствующее лечение пероральными гипогликемическими средствами (например, глибенкламидом) или инсулином. Наблюдались случаи гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.8).

Желудочно-кишечные нарушения

При появлении тяжелой и упорной диареи во время или после лечения (в том числе в течение нескольких недель после лечения) необходимо исключить псевдомембранозный колит (угрожающий жизни с возможным летальным исходом), который требует немедленного прекращения применения препарата и назначения соответствующего лечения (см. раздел 4.8). Применение препаратов, снижающих перистальтику, в данной ситуации противопоказано.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития кристаллурии на фоне применения ципрофлоксацина (см. раздел 4.8). Пациенты, принимающие ципрофлоксацин, должны употреблять достаточное количество жидкости и избегать сдвига реакции мочи в щелочную сторону.

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с тем, что ципрофлоксацин выводится в основном в неизменном виде через почки, у пациентов с нарушением функции почек необходима корректировка дозы во избежание усиления нежелательных реакций вследствие аккумуляции ципрофлоксацина (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Отмечены случаи некроза печени с развитием печеночной недостаточности на фоне применения ципрофлоксацина. В случае появления признаков и симптомов заболевания печени (например, анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд или болезненность живота) лечение должно быть прекращено.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При применении ципрофлоксацина у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие гемолиза. Следует избегать применения ципрофлоксацина у этих пациентов, если потенциальное преимущество не перевешивает потенциальный риск. В таких случаях необходимо контролировать потенциальное возникновение гемолиза.

Суперинфекция

Возможно развитие суперинфекции на фоне или после применения ципрофлоксацина. Существует потенциальный риск селекции ципрофлоксацин-резистентных возбудителей при длительном лечении и лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин ингибирует изофермент цитохрома CYP1A2 и поэтому может привести к увеличению концентрации в сыворотке одновременно применяемых веществ, которые метаболизируются этим ферментом (например, теофиллин, клозапин, ропинирол, тизанидин). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. У пациентов, принимающих ципрофлоксацин совместно со средствами, метаболизирующимися с участием CYP1A2, необходимо следить за клиническими признаками передозировки, кроме того, может потребоваться мониторинг концентрации в сыворотке этих веществ (например, теофиллина).

Метотрексат

Одновременное применение ципрофлоксацина с метотрексатом не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований

In vitro ципрофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, привести к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Тяжелые инфекционные заболевания и смешанные инфекционные процессы, вызванные грамположительными или анаэробными микроорганизмами

Монотерапия ципрофлоксацином может быть неэффективна при тяжелых инфекциях и инфекциях, вызванных грамположительными или анаэробными патогенными микроорганизмами. В этих случаях может потребоваться дополнительное введение других антибактериальных средств.

Стрептококковая инфекция (включая *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковой инфекции из-за недостаточной эффективности.

Инфекции половых путей

Гонококковый уретрит, цервицит, эпидидимоорхит и воспалительные заболевания органов малого таза могут быть вызваны изолятами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам.

При лечении гонококкового уретрита или цервицита препарат необходимо применять только в том случае, если можно исключить устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к ципрофлоксацину.

При эпидидимоорхите и воспалительных заболеваниях органов малого таза ципрофлоксацин необходимо назначить только совместно с другими антибактериальными средствами (например, цефалоспорин) в случае, когда нельзя исключить устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к ципрофлоксацину. При отсутствии клинического улучшения в течение 3 дней лечения необходимо пересмотреть терапию.

Инфекции мочевыводящих путей

Устойчивость к фторхинолонам *Escherichia coli* – наиболее распространенного патогенного микроорганизма при инфекциях мочевыводящих путей, варьирует в разных странах. Поэтому рекомендуется учитывать местную распространенность устойчивости этого возбудителя.

Предполагается, что однократная доза ципрофлоксацина, которая может применяться при неосложненном цистите у женщин в предменопаузном периоде, связана с меньшей эффективностью, чем при более длительном периоде лечения. Это необходимо учитывать в отношении возрастающего уровня устойчивости *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Интраабдоминальные инфекции

Данные об эффективности ципрофлоксацина в лечении послеоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

Диарея путешественников

07915-2016

При назначении ципрофлоксацина следует принимать во внимание информацию о резистентности возбудителей в данном регионе.

Инфекции костей и суставов

Ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с другими антимикробными препаратами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы

Данные применения у людей ограничены. Рекомендации по применению основаны на результатах исследования чувствительности *Bacillus anthracis in vitro* и на экспериментальных данных, полученных у животных. Лечащим врачам следует обращаться к национальным и/или международным рекомендациям, касающимся лечения сибирской язвы.

Применение у детей

Ципрофлоксацин у детей и подростков следует применять в соответствии с официальными руководствами. Лечение ципрофлоксацином должны проводить только врачи, которые имеют большой опыт в терапии муковисцидоза и/или других тяжелых инфекций у детей и подростков.

Было показано, что ципрофлоксацин вызывает артропатии опорных суставов незрелых животных.

В связи с развитием возможных нежелательных реакций, связанных с суставами и/или окружающими их тканями, лечение необходимо начинать только после тщательной оценки соотношения польза-риск (см. раздел 4.8).

Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе

Клинические испытания включали детей и подростков в возрасте 5-17 лет. Опыт применения у детей в возрасте от 1 года до 5 лет ограничен.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит

При лечении инфекций мочевыводящих путей ципрофлоксацин следует применять, когда другие методы лечения не подходят, и на основе результатов микробиологических исследований. Клинические испытания включали детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет.

Другие специфические тяжелые инфекции

Применение ципрофлоксацина может быть оправдано результатами микробиологического исследования при других инфекциях, в соответствии с официальными рекомендациями или после тщательной оценки соотношения польза-риск, когда другое лечение противопоказано или является неэффективным.

Применение ципрофлоксацина в случае специфических тяжелых инфекций, кроме упомянутых выше, не оценивалось в ходе клинических испытаний, а клинический опыт ограничен. При лечении пациентов с такими инфекциями следует соблюдать осторожность.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных препаратов на ципрофлоксацин

Препараты с известным удлинением интервала QT

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, с известным удлинением интервала QT (например, противоаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4).

Хелатирующие средства

Одновременное применение ципрофлоксацина (перорально) со средствами, содержащими поливалентные катионы или минеральные добавки (например, содержащие кальций, магний, алюминий, железо), с полимерными веществами,

связывающими фосфаты (например, севеламер и карбонат лантана), сульфатами или антацидами, а также высоко буферными препаратами (например, таблетки диданозина), содержащими магний, алюминий или кальций, уменьшают всасывание ципрофлоксацина. Рекомендовано назначать ципрофлоксацин за 1-2 часа до или не менее 4 часов после приема этих препаратов. Ограничение не распространяется на блокаторы H₂-рецепторов.

Пробенецид

Пробенецид влияет на почечную секрецию ципрофлоксацина. Одновременное применение с пробенецидом увеличивает концентрацию ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина (перорально) таким образом, что максимальная концентрация в плазме крови достигается за меньшее время. Биодоступность ципрофлоксацина не меняется.

Омепразол

Одновременное применение ципрофлоксацина и лекарственных препаратов, содержащих омепразол, приводит к незначительному снижению максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) ципрофлоксацина.

Взаимодействие с пищей и молочными продуктами

Кальций, содержащийся в пище, существенно не влияет на всасывание. Тем не менее, следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина с молочными продуктами или напитками, обогащенными минералами (например, молоко, йогурты, апельсиновый сок, обогащенный кальцием), в связи с возможным снижением абсорбции.

Эффекты ципрофлоксацина на другие лекарственные препараты

Агомелатин

В клинических исследованиях было показано, что одновременное применение агомелатина с флувоксамином, сильным ингибитором изофермента CYP450 1A2, в значительной степени ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному увеличению концентрации агомелатина в крови. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии, подобные эффекты можно ожидать при одновременном применении с ципрофлоксацином (см. раздел 4.4).

Тизанидин

Противопоказано одновременное применение тизанидина с ципрофлоксацином (см. раздел 4.3). В клиническом исследовании со здоровыми людьми наблюдалось увеличение концентрации тизанидина в сыворотке (C_{max}: 7-кратное увеличение, диапазон: от 4 до 21; AUC: 10-кратное увеличение, диапазон: от 6 до 24) при назначении ципрофлоксацина. Увеличение концентрации сывороточного тизанидина связано с потенцированием гипотензивного и седативного действия.

Метотрексат

Возможно блокирование канальцевой секреции метотрексата при одновременном применении с ципрофлоксацином, что может привести к повышению уровня метотрексата в плазме и развитию токсических реакций метотрексата. Одновременное применение с метотрексатом не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и теofilлина может привести к нежелательному увеличению концентрации теofilлина в сыворотке и развитию жизнеугрожающих и смертельных нежелательных реакций теofilлина. При одновременном применении теofilлина и ципрофлоксацина необходимо

0791Б-2016



контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и уменьшать дозу теофиллина при необходимости.

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллина) приводит к повышению концентраций производных ксантина.

Фенитоин

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к увеличению или уменьшению концентрации фенитоина в сыворотке крови, что требует проведения мониторинга уровня препарата.

Циклоспорин

При одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорина наблюдалось кратковременное повышение концентрации сывороточного креатинина. Поэтому у этих пациентов следует регулярно (2 раза в неделю) контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Антагонисты витамина К

Одновременное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К может привести к увеличению антикоагулянтного эффекта. Изменение активности может зависеть от инфекции, возраста и тяжести состояния пациента, поэтому влияние фторхинолонов на увеличение МНО (международное нормализованное отношение) трудно прогнозировать. Рекомендуется тщательный мониторинг МНО во время и вскоре после совместного применения ципрофлоксацина и антагониста витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

В клинических исследованиях было показано, что при одновременном применении дулоксетина с сильными ингибиторами изофермента CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может быть увеличение AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии, подобные эффекты можно ожидать при одновременном применении с ципрофлоксацином (см. раздел 4.4).

Ропинирол

Ципрофлоксацин, являясь умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC ропинирола на 60% и 84% соответственно при одновременном применении. Рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, вызванных ропиниролом, и коррекция дозы при необходимости во время и вскоре после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. раздел 4.4).

Лидокаин

У здоровых добровольцев было установлено, что при одновременном применении лекарственных препаратов, содержащих лидокаин, с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2, клиренс внутривенного лидокаина снижается на 22%. Хотя лечение лидокаином хорошо переносится, возможное взаимодействие с сопутствующим ципрофлоксацином связано с повышением риска развития нежелательных реакций.

Клозатин

Ципрофлоксацин повышает концентрацию клозапина в сыворотке крови. Рекомендуется наблюдение и соответствующая корректировка дозы клозапина во время и вскоре после применения с-ципрофлоксацином. (см. раздел 4.4).

Силденафил

Одновременное применение с ципрофлоксацином приводит к увеличению C_{max} и AUC силденафила примерно в 2 раза у здоровых добровольцев после пероральной дозы 50 мг, которая была дана в то же время, что и 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует проявлять осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и силденафила и тщательно оценить все риски и пользу.

Золпидем

При одновременном применении с ципрофлоксацином возможно повышение уровня золпидема в крови. Одновременное применение ципрофлоксацина с золпидемом не рекомендуется.

4.6 Фертильность, беременность и лактация*Беременность*

Доступные данные о применении ципрофлоксацина беременными женщинами указывают на отсутствие врожденной фето/неонатальной токсичности. Исследования на животных не выявили прямую или косвенную репродуктивную токсичность. Экспериментальные данные доклинических исследований свидетельствуют о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, поэтому не исключено, что лекарственный препарат может вызвать повреждение суставного хряща в организме незрелого ребенка/плода. В качестве меры предосторожности не следует применять ципрофлоксацин во время беременности.

Период лактации

Ципрофлоксацин выделяется с грудным молоком. В связи с потенциальным риском повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, ципрофлоксацин не следует применять в период лактации.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с риском развития нежелательных реакций ципрофлоксацина со стороны нервной системы, возможно влияние на время реакции. Таким образом, может быть нарушена способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Во время лечения не следует управлять автотранспортом и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам и частоте встречаемости.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и диарея.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). Классификация по частоте выполнена с учетом данных перорального и внутривенного применения ципрофлоксацина.

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	микотические суперинфекции	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	эозинофилия	нечасто
	лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия	редко
	гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (жизнеугрожающая), угнетение функции костного мозга (жизнеугрожающая)	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции, аллергический /ангионевротический отек	редко
	анафилактические реакции, анафилактический	очень редко

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
	шок (жизнеугрожающий), симптомы, подобные сывороточной болезни	
Эндокринные нарушения	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	частота неизвестна
Нарушение метаболизма и питания	снижение аппетита	нечасто
	гипогликемия (см. раздел 4.4), гипергликемия	редко
	гипогликемическая кома (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Психические нарушения*	психомоторная гиперактивность/ажитация	нечасто
	спутанность сознания и дезориентация, тревожные реакции, нарушения сна, депрессия (которая может приводить к суицидальным поведению, мыслям, а также к завершённому суициду; см. раздел 4.4), галлюцинации	редко
	психотические реакции (которые могут приводить к суицидальному поведению, мыслям, а также к завершённому суициду; см. раздел 4.4)	очень редко
	мания, гипомания	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль, головокружение, расстройство сна, нарушение вкуса	нечасто
	парестезия, дизестезия, гипестезия, тремор, судороги (включая эпилептические судороги; см. раздел 4.4), вертиго	редко
	мигрень, нарушение координации движений, нарушение походки, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия и идиопатическая внутричерепная гипертензия	очень редко
	периферическая нейропатия и полинейропатия (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения*	зрительные расстройства (например, диплопия)	редко
	нарушение цветового восприятия	очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	тиннитус, нарушение/потеря слуха	редко
Нарушения со стороны сердца**	тахикардия	редко
	желудочковая аритмия и пируэтная тахикардия (torsades de pointes) (сообщалось преимущественно у пациентов с факторами риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4. и 4.9)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов**	вазодилатация, гипотензия, обморок	редко
	васкулит	очень редко
Нарушения со стороны	диспноэ (включая астматическое состояние)	редко

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, диарея	часто
	рвота, гастроинтестинальная и абдоминальная боль, диспепсия, метеоризм	нечасто
	колит, связанный с приемом антибиотиков (очень редко с возможным летальным исходом; см. раздел 4.4)	редко
	панкреатит	очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня трансаминаз, повышение уровня билирубина в крови	нечасто
	нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит	редко
	некроз печени (очень редко прогрессирующий до жизнеугрожающей печеночной недостаточности; см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд, крапивница	нечасто
	фоточувствительность (см. раздел 4.4)	редко
	петехии, узловая эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (потенциально жизнеугрожающий), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, потенциально жизнеугрожающий)	очень редко
	острый генерализованный экзантематозный пустулез, (DRESS-синдром)	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани*	боль в костях, мышцах (например, боль в конечностях, спине, груди), артралгия	нечасто
	миалгия, артриты, повышение мышечного тонуса, спазмы	редко
	мышечная слабость, тендиниты, разрыв сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия), обострение симптомов миастении гравис (см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение функции почек	нечасто
	почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия (см. раздел 4.4), тубулоинтерстициальный нефрит	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	астения, лихорадка	нечасто
	отеки, гипергидроз	редко
Лабораторные и инструментальные исследования	повышение активности щелочной фосфатазы	нечасто
	повышение активности амилазы	редко
	увеличение МНО (у пациентов, получавших антагонисты витамина К)	частота неизвестна

*Были зарегистрированы очень редкие случаи серьезных, стойких (продолжавшихся

несколько месяцев или лет) нежелательных реакций, приводящих к инвалидности и потенциально необратимых неблагоприятных воздействий, затрагивавших различные системы и органы чувств, иногда множественные (в частности, эффекты типа тендинита, разрыв сухожилия, артралгия, боли в конечностях, нарушения походки, невропатии, связанные с парестезией, депрессия, усталость, ухудшение памяти, нарушение сна и слуха, нарушения зрения, вкуса и обоняния) в связи с использованием хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел 4.4).

****Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).**

Дети

Упомянутая выше частота артропатий (артралгии, артрита) относится к данным, собранным в исследованиях с участием взрослых. У детей артропатия встречается с категорией частоты «часто» (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях Вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

Имеются данные о передозировке в дозе 12 г, что привело к слабо выраженным симптомам интоксикации, а также об острой передозировке в дозе 16 г, которая стала причиной острой почечной недостаточности.

Симптомы: головокружение, тремор, головная боль, усталость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, дискомфорт в животе, почечная и печеночная недостаточность, кристаллурия и гематурия. Сообщалось об обратимой почечной токсичности.

Лечение: симптоматическое. Помимо обычных неотложных мероприятий (промывание желудка, введение активированного угля), создание кислой реакции мочи, введение большого количества жидкости, необходимо контролировать функцию почек. Лишь небольшое количество ципрофлоксацина (<10%) выводится с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12.

Механизм действия

Оказывает антибактериальное (бактерицидное) действие. Бактерицидное действие осуществляется посредством ингибирования топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и

топоизомеразы IV, которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Связь между фармакодинамикой и фармакокинетикой

Эффективность ципрофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Механизм резистентности

Резистентность к ципрофлоксацину развивается за счет поэтапной мутации места-мишени в обоих топоизомеразах: ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. Отмечается перекрестная резистентность между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами. Одиночные мутации могут не приводить к антибиотикорезистентности, но множественные мутации обычно приводят к антибиотикорезистентности ко многим или всем активным веществам фармакотерапевтической группы. Различное влияние механизмов резистентности к фторхинолонам зависит от физико-химических свойств активных веществ в пределах фармакотерапевтической группы и средства транспортных систем для каждого активного вещества. Обычно все механизмы резистентности *in vitro* наблюдаются у клинических изолятов. В изменении чувствительности к ципрофлоксацину могут участвовать и другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространен у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки. Сообщалось о плазмид-опосредованной резистентности, кодируемой *qnr*-генами.

Пограничные значения

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) для ципрофлоксацина рекомендованные Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) (от 01.01.2021, версия 11.0, см. на сайте www.eucast.org), которые разделяют организмы на чувствительные, и резистентные, представлены в таблице ниже.

Клинические пограничные значения МПК EUCAST для ципрофлоксацина:

Патоген	Чувствительный	Резистентный
Энтеробактерии	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Salmonella</i> spp. ¹	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp. ²	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ мг/л	$> 0,125$ мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,03$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	$\leq 0,03$ мг/л	$> 0,03$ мг/л
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i>	$\leq 0,001$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Corynebacterium</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Bacillus</i> spp. (кроме <i>B. anthracis</i>)	$\leq 0,001$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
Неспецифические пограничные значения*	$\leq 0,25$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
1. Клинические данные свидетельствуют о низкой эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекций, вызванных изолятами <i>Salmonella</i> spp. с резистентностью низкого уровня к ципрофлоксацину (МПК $>0,06$ мг/л).		

В большинстве случаев это касается инфекций, вызванных *Salmonella typhi*. Имеются данные о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных и другими представителями рода *Salmonella*.

2. Только для неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

3. Пограничные значения применимы только для профилактики менингококковой инфекции.

Распространенность резистентности среди конкретного вида может изменяться в зависимости от географического региона и со временем для отдельных видов, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Распределение микроорганизмов на группы в зависимости от их чувствительности к ципрофлоксацину (для видов *Streptococcus* см. раздел 4.4).

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis**

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *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****.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis****, *Staphylococcus* spp.**#

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*.

Устойчивые микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробные микроорганизмы (за исключением вышеперечисленных).

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.

* исследования проводились на животных, инфицированных путем ингаляции спор *Bacillus anthracis*, раннее начало приема антибиотиков позволяло избежать развития заболевания при условии снижения числа спор ниже уровня инфицирования. Данные применения у людей ограничены, рекомендации по применению основаны на результатах исследования чувствительности *in vitro* и опытах на животных. Прием ципрофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев считается эффективным для профилактики сибирской язвы.

** клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных штаммов по одобренным показаниям.

+ частота резистентности 50% в одной или более стран ЕС.

***природная средняя чувствительность при отсутствии приобретенных механизмов резистентности.

метициллин-резистентный *S. aureus* очень часто проявляет ко-резистентность к фторхинолонам. Процент резистентности к метициллину составляет 20-50% среди всех.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

При приеме внутрь ципрофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч.

Отдельные дозы 100-750 мг приводят к дозозависимому увеличению максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) между 0,56 и 3,7 мг/л. Концентрации в сыворотке крови возрастают пропорционально увеличению доз до 1000 мг. Абсолютная биодоступность составляет примерно 70-80%. Дозирование по 500 мг через каждые 12 часов перорально приводит к получению площади под фармакокинетической кривой (AUC) эквивалентной той, которая была получена после внутривенного введения 400 мг ципрофлоксацина в течение 60 минут каждые 12 часов.

Распределение

Связывание с белками ципрофлоксацина низкое (20-30%). Ципрофлоксацин присутствует в плазме в значительной степени в неионизированной форме и имеет большой объем распределения – 2-3 л/кг массы тела.

Концентрации в тканях часто превышают концентрации в сыворотке крови, особенно в половых органах, включая простату. Ципрофлоксацин присутствует в активной форме в слюне, носовом и бронхиальном секретах, слизистой синусов, мокроте, в жидкости пузырей на коже, лимфе, перитонеальной жидкости, желчи и секрете простаты. Ципрофлоксацин также был обнаружен в легких, коже, жире, мышцах, хрящах и костях.

Биотрансформация

Метаболизируется с образованием четырех метаболитов: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4). Метаболиты проявляют антимикробную активность *in vitro*, но в меньшей степени, чем исходное соединение. Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором цитохрома P450 изофермента CYP1A2.

Выведение

Ципрофлоксацин в основном выводится в неизменном виде почками и, в меньшей степени, с фекалиями. Период полувыведения из сыворотки у субъектов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 4-7 часов.

Выведение ципрофлоксацина (% от дозы)		
	Пероральный прием	
	Моча	Фекалии
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболиты (M1-M4)	11,3	7,5

Почечный клиренс составляет 180-300 мл/кг/ч, общий клиренс составляет 480-600 мл/кг/ч. Ципрофлоксацин подвергается как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции. Тяжелое нарушение функции почек приводит к увеличению периода полураспада ципрофлоксацина до 12 часов.

Непочечный клиренс ципрофлоксацина в основном осуществляется за счет активной транс-кишечной секреции и обмена веществ. 1% дозы выводится с желчью. Ципрофлоксацин присутствует в желчи в высоких концентрациях.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетические данные у детей ограничены.

В исследовании с участием детей C_{max} и AUC не зависели от возраста (старше одного года). Не наблюдалось заметного увеличения C_{max} и AUC при многократном дозировании (10 мг/кг три раза в день).

У 10 детей в возрасте до 1 года с тяжелым сепсисом C_{max} составила 6,1 мг/л (диапазон 4,6-8,3 мг/л) после 1-часовой внутривенной инфузии 10 мг/кг по сравнению с 7,2 мг/л (диапазон 4,7 -11,8 мг/л) у детей в возрасте от 1 до 5 лет. Значения AUC составили 17,4 мг*ч/л (диапазон 11,8-32,0 мг*ч/л) и 16,5 мг*ч/л (диапазон 11,0-23,8 мг*ч/л) соответственно.

Эти значения находятся в пределах диапазона, указанного для взрослых при терапевтических дозах. На основании популяционного фармакокинетического анализа детей с различными инфекциями прогнозируемый средний период полувыведения составляет приблизительно 4-5 часов, а биодоступность пероральной суспензии – от 50 до 80%.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные показывают отсутствие особой опасности для человека (на основании исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности).

Как и ряд других хинолонов, ципрофлоксацин фототоксичен для животных при клинически значимых уровнях воздействия. Данные исследований фотомутагенности/фотоканцерогенности *in vitro* и в экспериментах на животных показали слабые эффекты ципрофлоксацина, которые были сопоставимы с действием других ингибиторов гиразы.

Суставные изменения

Как и другие ингибиторы гиразы, ципрофлоксацин вызывает повреждение крупных суставов у незрелых животных. Степень повреждения хряща зависит от возраста, вида и дозы; степень повреждения может быть уменьшена путем снижения нагрузки на сустав. Исследования на взрослых животных (крысы, собаки) не выявили признаков поражения хрящевой ткани. В исследовании на молодых собаках породы гончая ципрофлоксацин в терапевтических дозах вызывал серьезные повреждения суставов после двух недель лечения, которые все еще наблюдались через 5 месяцев после его завершения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кальция стеарат (Е 470), крахмал картофельный.

Состав капсулы твердой желатиновой номер 0: желатин, титана диоксид.

6.2 Несовместимость

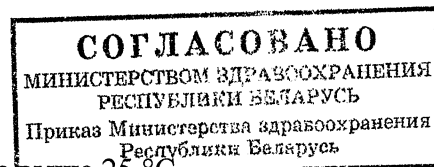
Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

0791Б-2016

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для стационаров: 150 контурных ячейковых упаковок вместе с соответствующим количеством листов-вкладышей помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 19 декабря 2003 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА