

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

Ципрофлоксацин-Тева, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ципрофлоксацин-Тева, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин-Тева, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Ципрофлоксацин-Тева, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ципрофлоксацин-Тева, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «CIP 250» и риской на одной стороне. На поперечном разрезе - ядро от белого до желтовато-белого цвета.

Ципрофлоксацин-Тева, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «CIP 500» и риской на одной стороне. На поперечном разрезе - ядро от белого до желтовато-белого цвета.

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

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Для взрослых пациентов

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

- инфекции почек и/или осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит;
- инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- сепсис;
- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающие иммунодепрессанты, или пациенты с нейтропенией);
- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*);
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitides*.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний ципрофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- острый синусит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

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

Дети

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

Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и околосуставные ткани.

4.2.Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципрофлоксацин-Тева

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2×500 мг до 2×750 мг
Инфекции мочеполовой системы:	

- острые, неосложнённые	от 2×250 мг до 2×500 мг
- цистит у женщин (до менопаузы)	1×500 мг
- осложненные	от 2×500 мг до 2×750 мг
- аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 2×500 мг до 2×750 мг
<i>Гонорея</i>	
- экстрагенитальная	1×500 мг
- острая, неосложненная	
<i>Диарея</i>	2×500 мг
<i>Другие инфекции</i> (см. раздел «Показания к применению»)	2×500 мг
<i>Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч.</i>	2×750 мг
- стрептококковая пневмония	
- рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких	
- инфекции костей и суставов	
- септицемия	
- перитонит	
В особенности при наличии <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	
<i>Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)</i>	2×500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1×500 мг

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения:

- 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите;
- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости;
- весь период нейтропении у пациентов с ослабленным иммунитетом;
- не более 2 месяцев при остеомиелите;
- от 7 до 14 дней при других инфекциях.

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

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

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) см. таблицу 1 и таблицу 3

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

В случае пропуска дозы препарата следует принять пропущенную дозу в любое время, но не позднее, чем за 6 часов до запланированного времени приема следующей дозы. Если до приема следующей дозы осталось менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует; лечение следует продолжить в соответствии с назначением приема следующей запланированной дозы. Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста следует назначать более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от тяжести заболевания и показателя клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции почек

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе:

1. При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.
2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м² и менее (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более, максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки. В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе:

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг (1 таблетка препарата Ципрофлоксацин-Тева по 500 мг или 2 таблетки препарата Ципрофлоксацин-Тева по 250 мг).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется. Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1 и 2.

Дети

Продолжительность лечения

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у детей от 5 до 18 лет) продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

Режим дозирования

Таблица 3. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципрофлоксацин-Тева

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фиброзно-кистозной дегенерации (муковисцидозе)	2×20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2×15 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)

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

По показаниям: «Лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких», «Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*)» препарат Ципрофлоксацин-Тева у детей в возрасте до 5 лет не применяется.

Для лечения других инфекционных заболеваний препарат Ципрофлоксацин-Тева у детей в возрасте до 18 лет не применяется (см. раздел 4.1.).

Способ применения

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

Если препарат применяется натошак, действующее вещество всасывается быстрее. В этом случае таблетки не следует запивать молочными продуктами или напитками, обогащенными кальцием (например, молоко, йогурт, соки с повышенным содержанием кальция). Кальций, содержащийся в обычной пище, не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Если из-за тяжести состояния или по иным причинам пациент лишен возможности принимать таблетки, ему рекомендуется проводить парентеральную терапию инфузионным раствором ципрофлоксацина, а после улучшения состояния перейти на прием таблетированной формы препарата.

4.3.Противопоказания

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел 4.5).

Беременность.

Период грудного вскармливания.

4.4.Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*

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

Инфекции половых путей

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

Инфекции мочевыводящих путей

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

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел 4.8). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел 4.5), или у пациентов с повышенным риском

удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомagneмия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел 4.8), в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение препарата следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболеваний печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот – прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.8).

У пациентов, принимающих ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Тяжелая миастения

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

Тенденит и разрыв сухожилия

При первых признаках тенденита (болезненный отек в области сустава, воспаление) необходимо разгрузить пораженную конечность, избегать любой лишней физической активности и

применение препарата следует прекратить, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также необходимо проконсультироваться с врачом.

При приеме препарата могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.8). Риск развития тендинопатии может быть повышен у пожилых пациентов во время сильной физической нагрузки, у пациентов, получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами, у пациентов с почечной недостаточностью или после трансплантации солидных органов.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов.

Судороги

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении препарата ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел 4.8). При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

Психические реакции

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел 4.8). В случае развития каких-либо побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики необходимо немедленно отменить препарат Ципрофлоксацин-Тева и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Кожные покровы

При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги) (см. раздел 4.8).

Цитохром Р450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелатин, так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Почки и мочевыделительная система

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

Влияние на результаты лабораторных анализов

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

Дисгликемические состояния

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии ципрофлоксацином дисгликемия чаще может возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении ципрофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения ципрофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Аневризма и расслоение аорты

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты после приема фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста.

В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз).

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

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Очень редкие случаи длительных (продолжающихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, влияющих на различные (иногда на множество) системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психику и органы чувств), были зарегистрированы у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее имевшихся факторов риска. Прием препарата следует немедленно прекратить при появлении первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции, обратиться к врачу.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4).

Образование хелатных соединений

Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа *до*, либо через 4 часа *после* приема этих препаратов.

Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продуктов

Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Метоклопрамид

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

Омепразол

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме крови и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

Теofilлин

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

постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел 4.4, Цитохром P450).

Другие производные ксантина

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

Нестероидные противовоспалительные препараты

Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.

Циклоспорин

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфаниламочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел 4.8).

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

Метотрексат

При одновременном применении метотрексата и ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Тизанидин

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови: увеличение максимальной концентрации ($C_{\max}$) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.

Дулоксетин

В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин), может привести к увеличению AUC и $C_{\max}$ дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC ропинирола на 60 и 84% соответственно. Следует контролировать неблагоприятные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина при одновременном применении с ципрофлоксацином, возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия (см. раздел 4.4, Цитохром P450).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней, наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29% и 31% соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел 4.4, Цитохром P450).

Силденафил

При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг, отмечалось увеличение $C_{\max}$ и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Агомелатин

В ходе клинических исследований было продемонстрировано, что флувоксамин, являясь сильным ингибитором изофермента CYP450 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к увеличению воздействия агомелатина в 60 раз. Хотя нет никаких клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором CYP450 1A2, при одновременном приеме агомелатина и ципрофлоксацина можно ожидать аналогичных эффектов.

Золпидем

При одновременном применении золпидема и ципрофлоксацина возможно повышение концентрации золпидема в плазме крови. Одновременное применение препаратов, содержащих данные вещества, не рекомендуется.

Антагонисты витамина К

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ципрофлоксацина противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания. Безопасность применения ципрофлоксацина у беременных не установлена. Однако на основании результатов исследований на животных нельзя полностью исключить

вероятность неблагоприятного воздействия на суставные хрящи новорожденных, в связи с этим ципрофлоксацин не должен назначаться беременным женщинам. В ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Инфекции и инвазии</i>	Нечасто	микотические суперинфекции
	Редко	псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нечасто	эозинофилия
	Редко	лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия
	Очень редко	гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга (угрожающее жизни)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек
	Очень редко	анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь

Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	снижение аппетита и количества принимаемой пищи
	Редко	гипергликемия, гипогликемия
	Частоты неизвестна	тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин
Психические нарушения	Нечасто	психомоторная гиперактивность/ажитация
	Редко	спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации
	Очень редко	психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)
	Частоты неизвестна	нарушения внимания, нервозность, нарушение памяти, делирий, мания, включая гипомании
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушения вкуса
	Редко	парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая

		приступы эпилепсии), вертиго
	Очень редко	мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)
	Частоты неизвестна	периферическая нейропатия и полинейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Редко	расстройства зрения
	Очень редко	нарушение цветового восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Редко	шум в ушах, потеря слуха
	Очень редко	нарушения слуха
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Редко	тахикардия
	Частота неизвестна	удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Редко	вазодилатация, снижение артериального давления, обмороки
	Очень редко	васкулит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Редко	нарушения дыхания (включая бронхоспазм)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	тошнота, диарея
	Нечасто	рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм
	Очень редко	панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина
	Редко	нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный)
	Очень редко	некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто	сыпь, зуд, крапивница
	Редко	фотосенсибилизация, образование волдырей

	Очень редко	петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни; синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни
	Частота неизвестна	острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Нечасто	артралгия
	Редко	миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги
	Очень редко	мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	нарушения функции почек
	Редко	почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Нечасто	болевого синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка
	Редко	отеки, потливость (гипергидроз)
	Очень редко	нарушение походки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Нечасто	повышение активности щелочной фосфатазы в крови

	Редко	изменение содержания протромбина, повышение активности амилазы
	Частоты неизвестна	повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

*чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT.

В отдельных случаях некоторые серьезные побочные реакции, такие как тенденит, разрывы сухожилий, повреждения опорно-двигательного аппарата и другие реакции, влияющие на нервную систему, включая психические расстройства и нарушения органов чувств – могут быть продолжительными (>30 дней) и приводить к инвалидности.

Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме препарата внутрь:

часто - рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь;

нечасто - тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки;

редко - панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

Частота артропатии (артралгия, артрит), указанная выше, основана на клинических исследованиях у взрослых пациентов. У детей частота проявления артропатии оценивается как частая.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, пр. Бауыржана Момышұлы, 2/3

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78-98-83

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

4.9.Передозировка

В случае передозировки при пероральном приеме в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек. Поэтому в случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (менее 10%).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1.Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA02.

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

Механизм действия

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

Механизмы резистентности

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

Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации в основном приводят к развитию клинической резистентности к ципрофлоксацину и перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда. Резистентность к ципрофлоксацину, как и ко многим другим антибиотикам, может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (как это часто происходит в случае *Pseudomonas aeruginosa*) и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазмидах кодирующим геном *Qnr*. Механизмы резистентности, которые приводят к инактивации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, могут быть чувствительными к ципрофлоксацину. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности *in vitro*

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

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ципрофлоксацина

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

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

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

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

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16-20 ^b	< 15 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16-20 ^b	< 15 ^b

относящиеся к семейству			
<i>Enterobacteriaceae</i>			
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^б	16-20 ^б	< 15 ^б
<i>Enterococcus spp.</i>	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^б	16-20 ^б	< 15 ^б
<i>Haemophilus spp.</i>	< 1 ^в	-	-
	> 21 ^г	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06 ^д	0,12–0,5 ^д	> 1 ^д
	> 41 ^д	28–40 ^д	< 27 ^д
<i>Neisseria meningitides</i>	< 0,03 ^е	0,06 ^е	> 0,12 ^е
	> 35 ^ж	33-34 ^ж	< 32 ^ж
<i>Bacillus anthracis</i>	< 0,25 ^а	-	-
<i>Yersinia pestis</i>			
<i>Francisella tularensis</i>	< 0,5 ^ж	-	-

- а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °C в течение 16-20 часов для штаммов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *Bacillus anthracis*; 20-24 часов для *Acinetobacter spp.*, 24 часов для *Y. pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 часов).
- б. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агар Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °C в течение 16-18 часов.
- в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °C в течение 20-24 часов.
- г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5% CO₂ при температуре 35 ± 2 °C в течение 16-18 часов.

- д. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гоноккоккового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре $36 \pm 1^\circ\text{C}$ (не превышающей 37°C) в 5% CO_2 в течение 20-24 часов.
- е. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 20-24 часов.
- ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 48 часов.

In vitro чувствительность к ципрофлоксацину

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

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

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

Анаэробные микроорганизмы:

Mobiluncus spp.

Другие микроорганизмы:

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

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumann*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*,

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1-2 часа. Биодоступность составляет около 70-80%. Значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация - время» (AUC) возрастают пропорционально дозе.

Распределение

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

Биотрансформация

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Элиминация

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество - через желудочно-кишечный тракт. Почечный клиренс составляет 0,18-0,3 л/ч/кг, общий клиренс - 0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно

1% вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У пациентов с неизменной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Как и многие другие хинолоны, ципрофлоксацин проявляет фототоксическое действие у животных при клинически значимых уровнях экспозиции. Данные фотомутагенности/фотоканцерогенности указывают на слабый фотомутагенный или фотоонкогенный эффект ципрофлоксацина *in vitro* и в опытах на животных. Этот эффект сопоставим с эффектом других ингибиторов гиразы.

Исследования воздействия на суставы

По аналогии с другими ингибиторами гиразы ципрофлоксацин может оказывать повреждающее действие на опорные суставы у неполовозрелых животных. Степень повреждения хряща варьируется в зависимости от возраста, вида и дозы препарата; степень повреждения можно снизить путем уменьшения весовой нагрузки на суставы. Исследования на взрослых животных (крысах, собаках) не выявили никаких признаков повреждения хряща. В ходе исследования у молодых собак породы бигль применение ципрофлоксацина в терапевтических дозах приводило к изменениям в суставах после двух недель лечения, которые сохранялись в течение пяти месяцев после лечения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ципрофлоксацин-Тева, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

повидон-К30

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Оболочка

Опадрай белый Y-1-7000H:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

титана диоксид

макрогол-400

Ципрофлоксацин-Тева, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

повидон-К30

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Оболочка

Опадрай белый Y-1-7000H:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

титана диоксид

макрогол-400

6.2.Несовместимость

Не применимо.

6.3.Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4.Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5.Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 1, 2 или 10 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6.Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

5 Базель Ст., а/я 3190, Петах-Тиква 4951033, Израиль

7.1.Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ципрофлоксацин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>