

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦИПРИНОЛ®, 250 мг и 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг или 500 мг ципрофлоксацина в виде ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата 291 мг и 582 мг соответственно.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки 250 мг: круглые, белые, двояковыпуклые, со скошенными краями и насечкой на одной стороне таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетка может быть поделена на две одинаковые части, содержащие равные дозы.

Таблетки 500 мг: овальные, белые, двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетка может быть поделена на две одинаковые части, содержащие равные дозы.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Ципринол предназначен для лечения следующих инфекций (см. разделы 4.4 и 5.1).

Перед началом терапии пристальное внимание следует обратить на информацию о резистентности к ципрофлоксацину. Следует принимать во внимание официальные рекомендации относительно надлежащего использования антибактериальных средств.

#### **Взрослые**

- *Инфекции нижних отделов дыхательных путей, вызванные грам-отрицательными бактериями:*

- обострение хронической обструктивной болезни легких;
- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе и бронхоэктатической болезни;
- пневмония.

- *Обострение хронического гнойного среднего отита;*

- *Обострение хронического синусита, особенно вызванного грамотрицательными бактериями;*

- *Неосложненный острый цистит;*

- *Острый пиелонефрит;*

- *Осложненные инфекции мочевыводящих путей;*

- *Бактериальный простатит;*

- *Инфекции половых путей:*

- *Гонококковый уретрит и цервицит, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*;*

- *Орхоэпидидимит, в том числе вызванный *Neisseria gonorrhoeae*;*

- Воспалительные заболевания органов малого таза, включая вызванные *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественника);
- Интраабдоминальные инфекции;
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями;
- Злокачественный наружный отит;
- Инфекции костей и суставов;
- Ципрофлоксацин может применяться для лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой, которая предположительно вызвана бактериальной инфекцией;
- Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*
- Ингаляционная форма сибирской язвы (постконтактная профилактика и лечение заболевания).

Поскольку фторхинолоны, в том числе ципрофлоксацин, могут ассоциироваться с серьезными нежелательными реакциями, а у некоторых пациентов с острым бронхитом, острым бактериальным синуситом и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей улучшение может наблюдаться без лечения, ципрофлоксацин рекомендуется в качестве резервного лекарственного средства. При таких показаниях, как обострение хронического бронхита, обострение хронического синусита, неосложненные инфекции мочевыводящих путей, его можно использовать только при отсутствии альтернативного лечения.

#### Дети и подростки

- Бронхолегочные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом;
- Осложненные инфекции мочевого тракта и острый пиелонефрит;
- Ингаляционная Сибирская язва (постконтактная профилактика и лечение заболевания).

Ципрофлоксацин может также использоваться для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков, когда это считается необходимым.

Лечение должно быть назначено только врачами, которые имеют опыт лечения муковисцидоза и/или тяжелых инфекций у детей и подростков (см. разделы 4.4 и 5.1).

## **4.2 Режим дозирования и способ применения**

### Режим дозирования

Доза ципрофлоксацина зависит от вида и тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, функции почек пациента, а у детей и подростков – также от массы тела.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, результатов клинических и бактериологических исследований.

Для лечения инфекций, вызванных некоторыми микроорганизмами (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), могут потребоваться более высокие дозы ципрофлоксацина, а также одновременное назначение других антибактериальных препаратов.

При лечении некоторых инфекций (например, воспалительные заболевания органов таза, интраабдоминальные инфекции, инфекции у пациентов с нейтропенией или инфекции костей и суставов) может быть назначена сопутствующая терапия другими антибактериальными лекарственными средствами.

**Взрослые**

| Показание к применению                     |                                                                                                                                                                | Суточная доза, мг                                     | Общая продолжительность лечения (с учетом терапии, начатой парентеральными формами ципрофлоксацина)    |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции нижних отделов дыхательных путей  |                                                                                                                                                                | 500 мг - 750 мг два раза в день                       | 7 - 14 дней                                                                                            |
| Инфекции верхних отделов дыхательных путей | Обострение хронического синусита                                                                                                                               | 500 мг - 750 мг два раза в день                       | 7 - 14 дней                                                                                            |
|                                            | Хронический гнойный средний отит                                                                                                                               | 500 мг - 750 мг два раза в день                       | 7 - 14 дней                                                                                            |
|                                            | Злокачественный наружный отит                                                                                                                                  | 750 мг два раза в день                                | От 28 дней до 3 месяцев                                                                                |
| Инфекции мочевыводящих путей               | Неосложненный острый цистит                                                                                                                                    | 250 мг – 500 мг два раза в день                       | 3 дня                                                                                                  |
|                                            |                                                                                                                                                                | Женщинам в период менопаузы - 500 мг один раз в день. |                                                                                                        |
|                                            | Осложненные инфекции мочевыводящих путей, острый пиелонефрит                                                                                                   | 500 мг два раза в день                                | 7 дней                                                                                                 |
|                                            | Осложненный острый пиелонефрит                                                                                                                                 | 500 мг – 750 мг два раза в день                       | Не менее 10 дней, в некоторых случаях (например, при абсцессах) лечение может быть продлено до 21 дня. |
|                                            | Бактериальный простатит                                                                                                                                        | 500 мг – 750 мг два раза в день                       | От 2 - 4 недель (острый) до 4 - 6 недель (хронический)                                                 |
| Урогенитальные инфекции                    | Гонококковый уретрит и цервицит                                                                                                                                | Однократный прием 500 мг                              | 1 день (однократный прием)                                                                             |
|                                            | Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза                                                                                                | 500 мг – 750 мг два раза в день                       | Не менее 14 дней                                                                                       |
| Инфекции ЖКТ и интраабдоминальные инфекции | Диарея, вызванная патогенами, в том числе <i>Shigella</i> spp., кроме <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1, и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественника | 500 мг два раза в день                                | 1 день                                                                                                 |
|                                            | Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1                                                                                                            | 500 мг два раза в день                                | 5 дней                                                                                                 |
|                                            | Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>                                                                                                                       | 500 мг два раза в день                                | 3 дня                                                                                                  |
|                                            | Брюшной тиф                                                                                                                                                    | 500 мг два раза в день                                | 7 дней                                                                                                 |
|                                            | Интраабдоминальные                                                                                                                                             | 500 мг – 750 мг два раза                              | 5 - 14 дней                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         |                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами | в день                          |                                                                         |
| Инфекции кожи и мягких тканей                                                                                                                                                                                                                                      |                                                         | 500 мг – 750 мг два раза в день | 7 - 14 дней                                                             |
| Инфекции суставов и костей                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         | 500 мг – 750 мг два раза в день | Макс. 3 месяца                                                          |
| Лечение инфекций у пациентов с нейтропенией, когда подозревается, что лихорадка связана с бактериальной инфекцией. Ципрофлоксацин следует назначать совместно с другими антибактериальными лекарственными средствами в соответствии с официальными рекомендациями. |                                                         | 500 мг – 750 мг два раза в день | Терапия проводится в течение всего периода нейтропении                  |
| Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                                                                          |                                                         | Однократный прием 500 мг        | 1 день (однократный прием)                                              |
| Постконтактная профилактика и лечение ингаляционной формы сибирской язвы у пациентов, которые способны принимать препарат через рот. Лечение следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.                                       |                                                         | 500 мг два раза в день          | 60 дней с момента подтверждения инфицирования <i>Bacillus anthracis</i> |

### Дети и подростки

| Показание к применению                                                                                                                                                                                                      | Дневная доза, мг                                                                                              | Общая продолжительность лечения (с учетом терапии, начатой парентеральными формами ципрофлоксацина) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Муковисцидоз                                                                                                                                                                                                                | 20 мг/кг массы тела два раза в день, максимальная разовая доза – 750 мг                                       | 10 - 14 дней                                                                                        |
| Осложненные инфекции мочевого тракта и острый пиелонефрит                                                                                                                                                                   | 10 мг/кг массы тела два раза в день - 20 мг/кг массы тела два раза в день, максимальная разовая доза – 750 мг | 10 - 21 дней                                                                                        |
| Постконтактная профилактика и лечение ингаляционной формы сибирской язвы у пациентов, которые способны принимать препарат через рот. Лечение следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования | 10 мг/кг массы тела два раза в день - 15 мг/кг массы тела два раза в день, максимальная разовая доза – 500 мг | 60 дней с момента подтверждения инфицирования <i>Bacillus anthracis</i>                             |
| Другие тяжелые инфекции                                                                                                                                                                                                     | 20 мг/кг массы тела два раза в день, максимальная разовая доза – 750 мг                                       | В соответствии с типом инфекции                                                                     |

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

### Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста следует назначать лечение в соответствии со степенью тяжести инфекции и клиренсом креатинина.

### Почечная и печеночная недостаточность

| Клиренс креатинина<br>[мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ] | Сывороточный креатинин<br>[μмоль/л] | Доза перорально<br>[мг]                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| > 60                                                | < 124                               | Обычный режим дозирования                |
| 30 – 60                                             | 124 – 168                           | 250 – 500 мг каждые 12 ч                 |
| < 30                                                | > 169                               | 250 – 500 мг каждые 24 ч                 |
| Пациенты на гемодиализе                             | > 169                               | 250 – 500 мг каждые 24 ч (после диализа) |
| Пациенты на перитонеальном диализе                  | > 169                               | 250 – 500 мг каждые 24 ч                 |

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Особенности применения у детей с нарушениями функции печени или почек не изучены.

### Способ применения

Таблетки следует принимать целиком, запивая жидкостью, независимо от приема пищи, однако натошак всасывание активного вещества будет происходить быстрее. Ципринол® не следует принимать вместе с молочными продуктами (молоко, йогурт) или с соками, обогащенными минералами (см. раздел 4.5).

В тяжелых случаях, или если пациент не способен принимать таблетки (например, пациенты, находящиеся на энтеральном питании), рекомендуется начинать лечение с внутривенного введения цiproфлоксацина с последующим переходом на пероральный прием лекарственного средства.

## 4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активной субстанции, хинолонам или вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.
- Одновременное применение цiproфлоксацина и тизанидина (см. раздел 4.5) противопоказано.

## 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

*Следует избегать применения цiproфлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеются случаи развития серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолонов или фторхинолон-содержащих лекарственных средств (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов цiproфлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов терапии и после тщательной оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.3).*

### Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции.

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся 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 хи-

нолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить применение цiproфлоксацина, а пациенту рекомендовать обратиться к врачу.

Тяжелые инфекционные заболевания и смешанные инфекционные процессы, вызванные грамположительной и анаэробной патогенной флорой.

Монотерапия цiproфлоксацином не подходит для лечения тяжелых инфекций и заболеваний, которые могут быть вызваны грамположительной или анаэробной патогенной флорой. В указанных случаях цiproфлоксацин следует назначать одновременно с другими антибактериальными препаратами.

Стрептококковая инфекция (включая *Streptococcus pneumoniae*)

Цiproфлоксацин не рекомендован для лечения стрептококковых инфекций в связи с недостаточной эффективностью.

Инфекции полового тракта

Эпидидимоорхит и заболевания органов малого таза могут быть вызваны устойчивой к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*. Цiproфлоксацин следует назначать одновременно с другими антибактериальными препаратами, за исключением случаев, когда цiproфлоксацин-резистентная *Neisseria gonorrhoeae* может быть исключена. Если в течение 3 дней не наблюдается клинического улучшения, то лечение необходимо пересмотреть.

Инфекции мочевыводящих путей

Резистентность фторхинолонов к *Escherichia coli* - патогену, наиболее часто участвующему в инфекциях мочевыводящих путей, варьирует в Европейском Союзе. Рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности фторхинолонов к *Escherichia coli*.

Следует ожидать, что введение разовой дозы цiproфлоксацина, которая может быть использована при неосложненном цистите у женщины в пременопаузе, будет менее эффективным, чем более длительный курс лечения. Это особенно следует отметить на фоне роста резистентности фторхинолонов к *Escherichia coli*.

Внутрибрюшные инфекционные заболевания

Существуют ограниченные данные по эффективности цiproфлоксацина для лечения послеоперационных внутрибрюшных инфекционных заболеваний.

Диарея путешественника

При выборе цiproфлоксацина необходимо учитывать информацию о резистентности к препарату соответствующего патогенного микроорганизма в посещаемой стране.

Инфекционные заболевания костей и суставов

Цiproфлоксацин следует назначать в комбинации с другими противомикробными препаратами и только после проведения микробиологического исследования.

Сибирская язва

Применение у людей основано на данных исследования чувствительности *in-vitro* и исследований на животных. Сведения о применении препарата у людей ограничены. Лечащему доктору следует ссылаться на национальные и/или международные документы, связанные с лечением указанного заболевания.

Дети и подростки

Цiproфлоксацин у детей и подростков следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

Лечение может быть назначено только специалистом, имеющим опыт в лечении кистозного фиброза и/или тяжелых инфекционных заболеваний у детей и подростков.

Доказано, что цiproфлоксацин вызывает артропатию суставов у незрелых животных. Данные по безопасности из рандомизированного клинического исследования, проводимого методом двойной слепой пробы, в котором оценивали применение цiproфлоксацина у детей (цiproфлоксацин: n = 335, средний возраст = 6,3 лет; препараты сравнения: n = 349, средний возраст = 6,2 лет; возрастной диапазон = 1 до 17 лет) показывают следующую частоту проявления артропатии, вероятно связанной с применением препарата (в отличие от объективных и субъективных признаков).

активных симптомов со стороны суставов) до 42 дней с момента начала применения: 7,2 % и 4,6 %.

Частота встречаемости заболевания за однолетний период составила 9,0 % и 5,7 %. Повышение, со временем, частоты развития артропатии, вероятно зависимой от приема препарата, не было статистически значимым между группами. Лечение следует начинать только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным нежелательным действием на суставы и (или) прилегающие ткани.

#### *Бронхолёгочные инфекции при муковисцидозе*

Клинические исследования включали детей и подростков в возрасте 5 - 17 лет. Есть ограниченные данные, касающиеся лечения детей в возрасте от 1 года до 5 лет.

#### *Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит*

Клинические исследования включали детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет. Вопрос о лечении ципрофлоксацином следует рассматривать в случаях, когда лечение другими препаратами не является возможным, и только после проведения микробиологического анализа.

#### *Другие специфические тяжелые инфекции*

При других тяжелых инфекциях применяют препарат по официальным рекомендациям или после тщательной оценки соотношения польза/риск, если нельзя применить другое лечение, или в случае неэффективности стандартной терапии, и когда результаты микробиологического анализа подтверждают применение ципрофлоксацина.

Не проведено клинических исследований о применении ципрофлоксацина при других тяжелых инфекциях, кроме тех, которые указаны выше. Поэтому клинический опыт в данном случае является недостаточным.

По этой причине рекомендуется осторожность в лечении пациентов с такими инфекциями.

#### Гиперчувствительность

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

#### Скелетно-мышечная система

Ципрофлоксацин не следует назначать пациентам с заболеваниями сухожилий и нарушениями, связанными с лечением хинолонами, в анамнезе. Тем не менее, очень редко, после микробиологического подтверждения фактора, вызвавшего инфекцию и оценки соотношения польза/риск можно назначить этим пациентам ципрофлоксацин с целью лечения некоторых тяжелых инфекций, особенно, если терапия была неэффективной или отмечается резистентность микроорганизмов, а микробиологический анализ подтверждает правильность выбора ципрофлоксацина.

#### Тендинит и разрыв сухожилия

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже 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. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует применять кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

#### Нарушения зрения

Если появились какие-либо нарушения со стороны зрения, необходимо немедленно проконсультироваться с офтальмологом.

### Фоточувствительность

Было показано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует избегать прямого воздействия солнечных лучей и УФ облучения (см. раздел 4.8).

### Центральная нервная система

Известно, что хинолоны могут инициировать судороги и понижать судорожный порог. Сообщалось о случаях судорожных состояний. Ципрофлоксацин следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями ЦНС, провоцирующими развитие судорог, а в случае возникновения указанных явлений – отменить прием препарата. Даже после первого дня лечения ципрофлоксацином могут развиваться психические реакции. Редко депрессия или психоз могут развиваться в суицидальные мысли, кульминацией которых есть попытка самоубийства или самоубийство. В таком случае следует отменить лечение.

### Периферическая невропатия

Зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полиневропатии, приведшей 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 (см. раздел 4.8).

### Сердечно-сосудистая система

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, у пациентов с известными факторами риска пролонгации интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения QT
- использование лекарственных средств, которые, как известно, продлевают интервал QT (антиаритмические средства IA и класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)
- некорректированный дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия)
- сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к лекарствам, продлевающим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью использовать фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, в этой группе пациентов (см. разделы 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9).

### Аневризма и расслоение аорты

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации в области аортального и митрального клапанов, после применения фторхинолонов. Случаи аневризмы аорты и расслоения аорты, иногда осложненные разрывами (включая смертельные случаи), а также регургитация/недостаточность одного из сердечных клапанов были зарегистрированы у пациентов, получавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

Таким образом, фторхинолоны должны применяться только после тщательной оценки соотношения риск/польза и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком развития 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, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, либо
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Така-ясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- 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.

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

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

#### Дисгликемия

Как и для всех хинолонов, были сообщения о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию (см. раздел 4.8), обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующее лечение пероральными гипогликемическими средствами (например, глибенкламид) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У больных сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

#### Желудочно-кишечный тракт

Наличие тяжелой и персистирующей диареи во время или после лечения препаратом (включая несколько недель после лечения) может указывать на псевдомембранозный колит (угрожающий жизни, с возможным летальным исходом), требующий немедленного лечения (см. раздел 4.8). В таких случаях необходимо немедленно отменить цiproфлоксацин и начать соответствующее лечение. Назначение антиперистальтических препаратов в данной ситуации противопоказано.

#### Заболевания почек и мочевыводящих путей

Во время лечения цiproфлоксацином во избежания развития кристаллурии необходимо обеспечить прием пациентом достаточного количества жидкости и избегать чрезмерного ощелачивания мочи (см. раздел 4.8).

#### Нарушение почечной функции

Пациентам с почечной недостаточностью необходима корректировка дозы (см. раздел 4.2).

#### Гепатобилиарная система

Сообщалось о случаях возникновения некроза печени и угрожающей жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8), связанных с применением цiproфлоксацина. В случае появления каких-либо признаков или симптомов заболеваний печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженный живот), лечение препаратом необходимо прекратить.

#### Пациенты с Myasthenia gravis

У пациентов с миастенией цiproфлоксацин следует использовать с осторожностью, так как симптомы могут ухудшиться (см. раздел 4.8).

#### Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение цiproфлоксацина может стать причиной развития гемолитических реакций. Необходимо избегать назначения препарата таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. В этом случае следует контролировать потенциальную возможность развития гемолиза.

#### Резистентность

Во время длительной терапии и в случаях лечения нозокомиальных инфекций и/или инфекций, вызванных *Staphylococcus* и *Pseudomonas*, может появиться потенциальный риск выделения цiproфлоксацин-резистентных бактерий.

#### Цитохром P450

Цiproфлоксацин ингибирует CYP1A2, тем самым, вызывая повышение сывороточной концентрации препаратов, метаболизирующихся этим ферментом (теофиллин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидина, дулоксетин, агомелатин). Одновременное применение цiproфлоксацина и тизанидина противопоказано. Пациенты, принимающие указанные лекарственные средства одновременно с цiproфлоксацином, должны находиться под медицинским наблюдением с целью выявления клинических признаков передозировки. Может потребовать-

ся определение концентрации отдельных средств в сыворотке крови (например, теофиллина) (см. раздел 4.5).

#### Метотрексат

Одновременное применение метотрексата и цiproфлоксацина не рекомендовано (см. раздел 4.5).

#### Взаимодействие с лабораторными тестами

При *in vitro* оценке активности цiproфлоксацина против *Micobacterium tuberculosis* могут быть получены ложные отрицательные результаты бактериологического исследования в образцах, взятых у пациентов, принимающих цiproфлоксацин.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Влияние других препаратов на цiproфлоксацин*

##### Препараты, удлиняющие QT интервал

Цiproфлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью использовать у пациентов, принимающих препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT (например, антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4).

##### Образование хелатного комплекса

Одновременное применение цiproфлоксацина (перорально) с лекарственными препаратами, содержащими поливалентные катионы, и минеральными добавками (например, кальций, магний, алюминий, железо); полимерными препаратами, связывающими фосфаты, (например, севеламер); сукральфатом или антацидами; а также с сильно буферизованными препаратами (например, таблетки диданозина), содержащими магний, алюминий или кальций, может вызвать снижение всасывания цiproфлоксацина. Следовательно, цiproфлоксацин следует назначать либо за 1 - 2 часа до, либо, по меньшей мере, через 4 часа после приема этих препаратов.

Ограничение не распространяется на антациды, относящиеся к классу блокаторов H<sub>2</sub> рецепторов.

##### Пища и молочные продукты

Кальций, находящийся в молоке, не оказывает существенного влияния на абсорбцию препарата. Однако следует избегать одновременного приема молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), и цiproфлоксацина из-за возможного снижения всасывания последнего.

##### Пробенецид

Пробенецид препятствует почечной экскреции цiproфлоксацина. Одновременное применение препаратов повышает сывороточную концентрацию цiproфлоксацина.

##### Метоклопрамид

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию цiproфлоксацина (перорально), приводя к укорочению времени достижения максимальной концентрации в плазме. Эффект не влияет на биодоступность цiproфлоксацина.

##### Омепразол

Одновременное применение препаратов, содержащих цiproфлоксацин и омепразол, приводит к незначительному снижению C<sub>max</sub> и AUC цiproфлоксацина.

#### *Влияние цiproфлоксацина на другие лекарственные средства*

##### Тизанидин

Не следует назначать одновременно (см. раздел 4.3). В клиническом исследовании у здоровых добровольцев при совместном приеме ципрофлоксацина и тизанидина ( $C_{\max}$  увеличивалась в 7 раз, интервал: 4-21 раз; AUC увеличивалась в 10 раз, интервал: 6–24 раза) наблюдалось повышение сывороточной концентрации последнего, что увеличивает риск снижения артериального давления и седативного эффекта.

#### Метотрексат

Совместное назначение не рекомендовано в связи с ингибированием почечного тубулярного транспорта, возможно лежащего в основе увеличения уровня метотрексата в плазме и повышения риска развития связанных с метотрексатом токсических реакций (см. раздел 4.4).

#### Теofilлин

Совместное назначение ципрофлоксацина и теофиллина может приводить к повышению концентрации последнего в сыворотке крови, в связи с чем могут возникать связанные с теофиллином побочные реакции, которые в редких случаях являются угрожающими жизни. Во время применения указанной комбинации необходимо проверять сывороточный уровень теофиллина и при необходимости уменьшать его дозу (см. раздел 4.4).

#### Другие ксантиновые производные

При совместном применении ципрофлоксацина и кофеина, или пентоксифиллина (окспентифиллина) возможно повышение сывороточных концентраций указанных препаратов.

#### Фенитоин

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточного уровня фенитоина; рекомендуется контролировать этот показатель.

#### Циклоспорин

При одновременном приеме препаратов, содержащих ципрофлоксацин и циклоспорин, наблюдался временный рост концентрации креатинина в сыворотке. Таким образом, необходимо часто (дважды в неделю) контролировать концентрацию креатинина в сыворотке данных пациентов.

#### Антагонисты витамина К

Одновременное введение ципрофлоксацина с антагонистом витамина К может увеличить его антикоагулянтный эффект. Риск может меняться в зависимости от основной инфекции, возраста и общего состояния пациента. Таким образом вклад ципрофлоксацина в увеличение МНО (международное нормализованное отношение) трудно оценить. МНО должно часто контролироваться во время и вскоре после совместного введения ципрофлоксацина с антагонистом витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

#### Глибенкламид

В отдельных случаях при одновременном применении ципрофлоксацина и глибенкламида может наблюдаться усиление действия глибенкламида (гипогликемия).

#### Дулоксетин

В клинических исследованиях было показано, что сопутствующее применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP450 1A2 изоферментов, такими как флувоксамин, может привести и к увеличению AUC и  $C_{\max}$  дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о наличии возможного взаимодействия с ципрофлоксацином, подобные эффекты можно ожидать при их сопутствующем введении (см. раздел 4.4).

#### Ропинирол

В клиническом исследовании было показано, что одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к повышению  $C_{\max}$  и AUC ропинирола на 60% и 84%, соответственно. Рекомендовано контролировать появление связанных с ропиниролом побочных эффектов и в случае необходимости корректировать дозу препарата (см. раздел 4.4).

#### Лидокаин

На здоровых добровольцах было продемонстрировано, что сопутствующее применение препаратов, содержащих лидокаин, с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором CYP450 1A2

изофермента, снижает клиренс введенного внутривенно лидокаина на 22%. Хотя лечение лидокаином хорошо переносится, сопутствующее применение цiproфлоксацина ассоциировано с учащением побочных эффектов.

#### Клозапин

После совместного применения в течение 7 дней 250 мг цiproфлоксацина и клозапина наблюдали повышение сывороточной концентрации клозапина и N-дезметилклозапина на 29% и 31%, соответственно. Рекомендовано наблюдение за состоянием пациента и в случае необходимости корректировка дозы клозапина в течение и после совместного применения препаратов (см. раздел 4.4).

#### Силденафил

При одновременном введении 500 мг цiproфлоксацина и 50 мг силденафила перорально C<sub>max</sub> и AUC силденафила были увеличены примерно в два раза у здоровых добровольцев. Поэтому следует с осторожностью назначать цiproфлоксацин одновременно с силденафилом, принимая во внимание риски и преимущества.

#### Агомелатин

В клинических исследованиях было показано, что флувоксамин, как сильный ингибитор CYP450 1A2 изофермента, заметно тормозит метаболизм агомелатина, приводя к 60-кратному увеличению экспозиции агомелатина. Несмотря на отсутствие клинических данных о наличии возможного взаимодействия с цiproфлоксацином, умеренным ингибитором CYP450 1A2, подобные эффекты можно ожидать при сопутствующем введении («Цитохром P450» в разделе «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

#### Золпидем

Совместное применение с цiproфлоксацином может увеличить уровень золпидема в крови, следовательно, одновременное применение не рекомендуется.

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данные по применению цiproфлоксацина у беременных женщин указывают на отсутствие пороков развития или фето/неонатальной токсичности. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного воздействия относительно репродуктивной токсичности. У плода и незрелых животных, подвергшихся воздействию хинолонов, было обнаружено воздействие на незрелый хрящ; следовательно, не может быть надежно исключено, что прием препарата может привести к повреждению суставного хряща у новорожденного / плода (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности цiproфлоксацин не следует назначать данной категории пациентов.

#### Кормление грудью

Цiproфлоксацин экскретируется с грудным молоком. Из-за возможного риска повреждения суставного хряща препарат не следует применять в период кормления грудью.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Цiproфлоксацин может оказывать влияние на скорость реакции пациента, вследствие его неврологических эффектов. Поэтому способность управлять транспортными средствами или заниматься иными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, может быть нарушена.

### **4.8 Нежелательные реакции**

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и диарея.

Нежелательные реакции, выявленные в период клинических исследований и постмаркетингового наблюдения с ципрофлоксацином (перорально, внутривенно, и ступенчатая терапия), указаны ниже по системно-органным группам и в соответствии с частотой встречаемости. Анализ частоты основан на данных перорального и внутривенного введения ципрофлоксацина.

| Системно-органный класс                            | Часто<br>≥ 1/100, но<br>< 1/10 | Нечасто<br>≥ 1/1 000,<br>но < 1/100       | Редко<br>≥ 1/10 000, но<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                            | Очень редко<br>< 1/10 000                                                                                                                     | Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно) |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                 |                                | Грибковые инфекции                        |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               |                                                                       |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |                                | Эозинофилия                               | Лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия                                                                                                                                                    | Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение функции костного мозга (угрожающее жизни)                    |                                                                       |
| Нарушения со стороны иммунной системы              |                                |                                           | Аллергические реакции; аллергический отек/ангионевротический отек                                                                                                                                                              | Анафилактическая реакция, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь (см. раздел 4.4)                                      |                                                                       |
| Нарушения со стороны эндокринной системы           |                                |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               | Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона              |
| Нарушения метаболизма и питания                    |                                | Анорексия                                 | Гипергликемия, гипогликемия (см. раздел 4.4)                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                               | Гипогликемическая кома (см. раздел 4.4)                               |
| Психические нарушения*                             |                                | Психомоторная гиперактивность/возбуждение | Спутанность сознания и дезориентация, беспокойство, патологические сновидения, депрессия (потенциально заканчивающаяся суицидальными идеями/мыслями, попыткой суицида или завершенным суицидом) (см. раздел 4.4), галлюцинации | Психотические реакции (потенциально заканчивающиеся суицидальными идеями/мыслями, попыткой суицида или завершенным суицидом) (см. раздел 4.4) | Мания, гипомания                                                      |
| Нарушения со стороны нерв-                         |                                | Головная боль,                            | Парестезия, дизестезия,                                                                                                                                                                                                        | Мигрень, нарушение                                                                                                                            | Периферическая нейропатия (см.                                        |
| 16.04.2024                                         |                                |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               | Стр 13 из 23                                                          |

|                                                                                |                 |                                                                          |                                                                                                                                               |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ной системы*                                                                   |                 | головокружение, нарушения сна, расстройства вкуса                        | тремор, судороги, головокружение (включая судорожный синдром) (см. раздел 4.4)                                                                | координации, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия                                                                   | раздел 4.4), полинейропатия                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны зрения*                                                   |                 |                                                                          | Нарушения зрения (например диплопия)                                                                                                          | Нарушение цветовосприятия                                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*                                 |                 |                                                                          | Звон в ушах, снижение или потеря слуха                                                                                                        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны сердца**                                                  |                 |                                                                          | Тахикардия                                                                                                                                    |                                                                                                                               | Желудочковая аритмия, удлинение интервала QT (см. раздел 4.4. и 4.9), желудочковая тахикардия типа "пируэт" (зарегистрирована у пациентов с факторами риска QT пролонгации) (см. раздел 4.9) |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   |                 |                                                                          | Вазодилатация, гипотензия, обморок                                                                                                            | Васкулиты                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                 |                                                                          | Диспноэ (в т.ч. астматического характера)                                                                                                     |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Тошнота, диарея | рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм                               | Диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, включая псевдомембранозный колит (очень редко с возможным летальным исходом) (см. раздел 4.4) | Панкреатит                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                 | Временное увеличение активности трансаминаз, повышение уровня билирубина | Нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит                                                                                    | Некроз печени (в очень редких случаях может прогрессировать до печеночной недостаточности, угрожающей жизни) (см. раздел 4.4) |                                                                                                                                                                                              |

|                                                                             |  |                                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                         |  | Сыпь, зуд, крапивница                                                        | Реакции фоточувствительности (см. раздел 4.4)                                                      | Петехии, экссуdatивная мультиформная эритема, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (потенциально угрожающий жизни), токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающий жизни) | Острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами |
| <b>Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*</b> |  | Костно-мышечная боль, (например, боль в конечностях, спине, груди), атралгия | Артрит, повышение тонуса мышц, спазмы, миалгии                                                     | Мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахиллово сухожилие) (см. раздел 4.4), обострение миастении гравис (см. раздел 4.4)                                             |                                                                                                                                |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>                     |  | Нарушение функции почек                                                      | Почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия (см. раздел 4.4), тубулоинтерстициальные нефриты |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения*</b>                          |  | Астения, лихорадка                                                           | Отек, гипергидроз                                                                                  |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
| <b>Лабораторные и инструментальные данные</b>                               |  | Повышение активности щелочной фосфатазы                                      | Увеличение активности амилазы                                                                      |                                                                                                                                                                                                | Повышение МНО (у пациентов, принимающих антагонисты Витамина К)                                                                |

\* Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органов чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боль в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), связанных с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска (см. раздел 4.4).

\*\* Случаи аневризмы аорты и расслоения аорты, иногда осложненной разрывом (включая смертельные случаи), и регургитация/недостаточность одного из сердечных клапанов были зарегистрированы у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

*Педиатрическая популяция*

Частота развития артропатии, указанная выше, относится к данным, полученным в исследованиях с участием взрослых пациентов. Получены сообщения о том, что у детей данный побочный эффект может наблюдаться чаще (см. раздел 4.4).

#### Сообщения 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 пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

##### *Республика Беларусь*

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Веб-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

##### *Республика Казахстан*

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Веб-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

##### *Республика Армения*

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: [admin@pharm.am](mailto:admin@pharm.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am), [letters@pharm.am](mailto:letters@pharm.am)

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

##### *Кыргызская Республика*

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: [dlsmi@pharm.kg](mailto:dlsmi@pharm.kg)

Веб-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

## **4.9 Передозировка**

Передозировка (12 г) ципрофлоксацина привела к легким симптомам интоксикации. Острая передозировка (16 г) вызвала острую почечную недостаточность.

*Симптомы:* головокружение, тремор, головная боль, чувство усталости, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, неприятные ощущения в животе, почечная и печеночная недо-

статочность, кристаллурия и гематурия. Получены сообщения об обратимой нефротоксичности.

Лечение: симптоматическое.

Помимо обычных чрезвычайных мер, например, очистки желудка с последующим приемом активированного угля, рекомендуется мониторинг почечной функции, в том числе pH мочи и возможно, подкисление, при необходимости, для предотвращения кристаллурии. Пациенты должны принимать достаточное количество жидкости. Антациды, содержащие кальций или магний, теоретически могут уменьшить поглощение ципрофлоксацина при передозировке. Только небольшое количество ципрофлоксацина (< 10%) выводится путем гемодиализа или перитонеального диализа.

Также следует проводить мониторинг ЭКГ, т.к. существует вероятность удлинения QT интервала.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны. Код АТХ [J01MA02].

#### Механизм действия

Как и для других фторхинолонов, бактерицидное действие ципрофлоксацина является результатом ингибирования топоизомеразы типа II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы типа IV, необходимых для ДНК репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактерий.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Главным образом эффективность зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке крови (C<sub>max</sub>) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) ципрофлоксацина для бактериальных патогенов и соотношения между площадью под кривой (AUC) и МИК.

#### Механизм резистентности

Исследования *in-vitro* показали, что резистентность к ципрофлоксацину может быть получена ступенчатым процессом путем целевых мутаций ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Степень перекрестной устойчивости между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами является переменной. Одиночные мутации могут не привести к клинической резистентности, но множественные мутации обычно приводят к клинической резистентности ко многим активным веществам в пределах класса.

Невосприимчивость и/или механизм эффлюксного насоса активных веществ может иметь переменное влияние на восприимчивость к фторхинолонам, которая зависит от физико-химических свойств различных активных веществ в пределах класса и сродства транспортных систем для каждого активного вещества. Все *in-vitro* механизмы резистентности обычно наблюдаются в клинических изолятах. Механизмы резистентности, которые инактивируют другие антибиотики, такие как барьеры проницаемости (распространен у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюксные механизмы, могут влиять на восприимчивость к ципрофлоксацину. Была зарегистрирована плазмид-индуцированная резистентность, кодируемая QNR-генами.

#### Спектр антибактериальной активности

Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) чувствительных штаммов отделены от штаммов с промежуточной чувствительностью и затем от резистентных штаммов:

*Рекомендации EUCAST (версия 11 от 01.01.2021, www.eucast.org)*

| Микроорганизмы                          | Чувствительные      | Резистентные   |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------|
| <i>Enterobacteria</i>                   | $S \leq 0,25$ мг/л  | $R > 0,5$ мг/л |
| <i>Pseudomonas</i>                      | $S \leq 0,001$ мг/л | $R > 0,5$ мг/л |
| <i>Acinetobacter</i>                    | $S \leq 0,001$ мг/л | $R > 1$ мг/л   |
| <i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup> | $S \leq 1$ мг/л     | $R > 1$ мг/л   |

|                                                                 |                                           |                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> и<br><i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,06$ мг/л<br>$S \leq 0,125$ мг/л | $R > 0,06$ мг/л<br>$R > 0,125$ мг/л |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                    | $S \leq 0,03$ мг/л                        | $R > 0,06$ мг/л                     |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                   | $S \leq 0,03$ мг/л                        | $R > 0,03$ мг/л                     |
| Невидоспецифичные<br>МИК*                                       | $S \leq 0,25$ мг/л                        | $R > 0,5$ мг/л                      |

<sup>1</sup> виды *Staphylococcus* - МИК для ципрофлоксацина относится к терапии высокими дозами.

\* Невидоспецифичные МИК были определены в основном на основе данных ФК/ФД и не зависят от МИК распределения отдельных видов. Они используются только для видов, которые не выявили видовую специфичность, а не для тех видов, где тестирование чувствительности не рекомендуется.

Распространенность приобретенной резистентности может варьироваться географически и со временем для выбранных видов. Таким образом, использование локальной информации о резистентности желательно, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда имеется местная информация о распространенности устойчивых штаммов, и польза от применения лекарственного средства вызывает сомнения, по крайней мере, в отношении некоторых инфекций, рекомендуется обращаться за советом к специалисту.

Группирование значимых видов в соответствии с чувствительностью к ципрофлоксацину (для штаммов *Streptococcus* смотри раздел 4.4)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ВИДЫ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b><u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u></b><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u></b><br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.*<br><i>Shigella</i> spp.*<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i> |
| <b><u>Анаэробные микроорганизмы</u></b><br><i>Mobiluncus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b><u>Другие микроорганизмы</u></b><br><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u></b><br><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Staphylococcus spp.* (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u></b><br><i>Acinetobacter baumannii</i> +<br><i>Burkholderia cepacia</i> + *<br><i>Campylobacter</i> spp. + *<br><i>Citrobacter freundii</i> *<br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> *<br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *<br><i>Morganella morganii</i> *<br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> *<br><i>Proteus mirabilis</i> *<br><i>Proteus vulgaris</i> *<br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> *<br><i>Pseudomonas fluorescens</i><br><i>Serratia marcescens</i> *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><u>Анаэробные микроорганизмы</u></b><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium acnes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u></b><br><i>Actinomyces</i><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria monocytogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b><u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u></b><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b><u>Анаэробные микроорганизмы</u></b><br>За исключением перечисленных выше                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b><u>Другие микроорганизмы</u></b><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| * клиническая эффективность показана для чувствительных штаммов по клинически одобренным показаниям<br>+ уровень резистентности $\geq 50\%$ в одной или более ЕС стран<br>(\$) природная средняя чувствительность при отсутствии вторичных механизмов резистентности<br>(1) исследования проводились на экспериментальных животных, инфицированных путем вдыхания спор <i>Bacillus anthracis</i> ; исследования показали, что раннее начало приема антибиотиков позволяет избежать возникновения заболевания в случаях, если проведенное лечение уменьшает число спор до неэффективного количества.<br>Рекомендации по применению у людей основываются преимущественно на чувствительности <i>in-vitro</i> и данных исследований на животных; данные по применению у людей ограничены. Продолжительность терапии ципрофлоксацином у взрослых составляет два месяца по 500 мг дважды в день и считается эффективной для профилактики сибирской язвы. Лечащий врач должен руководствоваться национальными и/или международными документами по лечению сибирской язвы.<br>(2) метициллин-резистентный <i>S. aureus</i> очень часто проявляет ко-резистентность к фторхинолонам. Уровень резистентности к метициллину составляет 20 – 50 % среди всех видов стафилококка и обычно выше для нозокомиальных штаммов. |

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После приема внутрь однократной дозы, составляющей 250 мг, 500 мг и 750 мг, ципрофлоксацин быстро и полностью всасывается преимущественно в тонком кишечнике, достигая максимальной сывороточной концентрации ( $C_{\max}$ ) через 1 - 2 часа. Однократные дозы 100 – 750 мг обеспечивают максимальные сывороточные концентрации 0,56 – 3,7 мг/л, возрастающие пропорционально принятой дозе (до 1000 мг). Абсолютная биодоступность составляет 70 – 80 %.

Доза 500 мг принятая каждые 12 часов показывает площадь под кривой AUC эквивалентную той, которую показывает внутривенное введение 400 мг ципрофлоксацина в течение 60 минут каждые 12 часов.

### Распределение

Ципрофлоксацин плохо связывается с белками (20 – 30 %); в плазме находится большей частью в неионизированной форме; объем распределения составляет 2 – 3 л/кг массы тела. Препарат достигает высоких концентраций в различных тканях, таких как легкие (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, ткани для биопсии), синусы, в очагах воспаления на коже и урогенитальном тракте (моча, предстательная железа, эндометрий), общая концентрация в которых превышает таковую в плазме.

### Биотрансформация

Были выявлены невысокие концентрации четырех метаболитов, которые были идентифицированы как: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфаципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), которые обладают антимикробной активностью *in-vitro*, но в меньшей степени, чем исходное соединение. Ципрофлоксацин известен как умеренный ингибитор изофермента CYP450 1A2.

### Элиминация

Выводится в основном в неизмененном виде почками, в меньшей степени – с калом. Время полувыведения у лиц с нормальной функцией почек составляет приблизительно 4 - 7 часов.

| Экскреция ципрофлоксацина (% от дозы)        |                   |         |
|----------------------------------------------|-------------------|---------|
|                                              | При приеме внутрь |         |
|                                              | С мочой           | С калом |
| ципрофлоксацин                               | 44,7              | 25,0    |
| метаболиты (M <sub>1</sub> –M <sub>4</sub> ) | 11,3              | 7,5     |

Почечный клиренс - 180 – 300 мл/кг/ч, общий клиренс организма - 480 - 600 мл/кг/ч. Ципрофлоксацин подвергается гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции. Тяжелое нарушение почечной функции приводит к повышению периода полувыведения ципрофлоксацина до 12 часов.

Непочечный клиренс ципрофлоксацина осуществляется в основном за счет активной транск кишечной секреции и метаболизма. 1 % дозы экскретируется с желчью. Ципрофлоксацин находится в желчи в высоких концентрациях.

### Дети

Фармакокинетические данные педиатрических пациентов ограничены.

В исследованиях  $C_{\max}$  и AUC не зависели от возраста (дети старше 1 года). Не наблюдалось повышения  $C_{\max}$  и AUC и при многократном дозировании (10 мг/кг три раза в день).

У 10 детей в возрасте до 1 года с тяжелым сепсисом  $C_{\max}$  составляла 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) для детей от 1 до 5 лет.

Значения AUC были 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) в соответствующих возрастных группах.

Эти значения находятся в пределах диапазона, зарегистрированного для взрослых в терапевтических дозах.

На основании анализа фармакокинетики ципрофлоксацина у группы пациентов детского возраста с различными инфекциями было установлено среднее время полувыведения, которое составило приблизительно 4-5 часов, биодоступность суспензии для приема внутрь - 50–80%.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показали особую опасность для людей на основе обычных исследований токсичности однократной дозы, токсичности повторных доз, канцерогенного потенциала или токсичности для репродукции.

Как и ряд других хинолонов, ципрофлоксацин является фототоксичным у животных при клинически значимых уровнях воздействия. Данные о фотомутагенности/фотоканцерогенности показывают слабый фотомутагенный или фотоканцерогенный эффект ципрофлоксацина *in vitro* и в исследованиях на животных. Этот эффект был сравним с другими ингибиторами гиразы.

#### *Воздействие на суставы*

Как сообщалось и для других ингибиторов гиразы, ципрофлоксацин вызывает повреждение больших несущих основную нагрузку суставов у неполовозрелых животных. Степень повреждения хряща варьируется в зависимости от возраста, вида и дозы. Ущерб может быть снижен снятием нагрузки с суставов. Исследования со зрелыми животными (крысы, собаки) не выявили повреждений хряща. В исследовании с молодыми гончими собаками, ципрофлоксацин вызвал серьезные изменения в суставах в терапевтических дозах через две недели лечения, которые еще наблюдались через 5 месяцев.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: повидон, натрия крахмалгликолят (тип А), целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, гипромеллоза, 6 ср, тальк, титана диоксид (E171), пропиленгликоль.

### 6.2 Несовместимость

Не применимо.

### 6.3 Срок годности

5 лет.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых условий хранения.

### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (упаковка ячейковая контурная) (ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга). 1 блистер с листком-вкладышем в коробке картонной.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## 6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «КРКА, д. д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения,  
тел. + 386 7 331 21 11, E-mail: [info@krka.biz](mailto:info@krka.biz)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: [krka-rus@krka.biz](mailto:krka-rus@krka.biz)

*Республика Беларусь*

Представительство Акционерного общества «КРКА, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: [info.by@krka.biz](mailto:info.by@krka.biz)

*Республика Казахстан*

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: [info.kz@krka.biz](mailto:info.kz@krka.biz)

*Республика Армения*

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: [info.am@krka.biz](mailto:info.am@krka.biz)

*Кыргызская Республика*

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: [info.kg@krka.biz](mailto:info.kg@krka.biz)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12 марта 2025 г.

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

