

**Регистрационный номер:** ЛП 001280-251111

**Торговое название:** Ципрофлоксацин-Тева

**Международное непатентованное название:** ципрофлоксацин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав**

В 1 таблетке содержится:

*активное вещество* ципрофлоксацин 250,0/500,0 мг (ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат 291,1/582,2 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 36,65/73,30 мг, повидон К-30 18,75/37,50 мг, кроскармеллоза натрия 21,00/42,00 мг, кремния диоксид коллоидный 3,75/7,50 мг, магния стеарат 3,75/7,50 мг;

*оболочка* Опадрай белый Y-1-7000H: гипромеллоза 3,125/6,250 мг, титана диоксид 1,5625/3,1250 мг, макрогол-400 0,3125/0,6250 мг.

### **Описание**

*Таблетки 250 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой "CIP 250" и риской на одной стороне. На поперечном разрезе видны два слоя. Ядро от белого до желтовато-белого цвета.

*Таблетки 500 мг:* капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой "CIP 500" и риской на одной стороне. На поперечном разрезе видны два слоя. Ядро от белого до желтовато-белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство - фторхинолон

**Код АТХ:** J01MA02

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика.**

Противомикробное средство широкого спектра действия группы фторхинолонов. Подавляет топоизомеразы II (бактериальную ДНК-гиразу) и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий, вызывает выраженные морфологические изменения и быструю гибель бактериальной клетки. Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы - только в период деления.

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и другим антибиотикам. Эффективность ципрофлоксацина зависит в значительной степени от отношения между фармакокинетическими (ФК) и фармакодинамическими (ФД) параметрами - между максимальной концентрацией в сыворотке крови ( $C_{max}$ )/минимальной подавляющей концентрацией (МПК) и между площадью под кривой "концентрация-время" (AUC)/МПК. Резистентность развивается медленно и постепенно ("многоступенчатый" тип). Отсутствует перекрестная резистентность с другими фторхинолонами. Основой формирования резистентности к ципрофлоксацину являются мутации гена (аминокислотные замены) в области "хинолонового кармана" - участка полипептидной цепи топоизомераз II и IV, в котором должно происходить их связывание с ципрофлоксацином. Другой возможный механизм резистентности связан с мутациями гена, который кодирует мембранные белки, участвующие в активном выбросе (эффлюксе) ципрофлоксацина из клетки и/или уменьшению проницаемости клеточной мембраны для ципрофлоксацина. Обычно единичные мутации приводят к незначительному (в 2-4 раза)

повышению МПК. Высокий уровень устойчивости обычно связан с двумя и более мутациями в одном или нескольких генах.

### **Чувствительность к ципрофлоксацину *in vitro***

#### Наиболее чувствительные микроорганизмы

- Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (в т.ч. метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*
- Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Aeromonas spp.*, *Brucella spp.*, *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensi*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia pestis*.
- Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*
- Другие микроорганизмы: <i><math>C</math></i>

#### Микроорганизмы с варьирующей степенью чувствительности к ципрофлоксацину </i>

- Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*.

#### Резистентные микроорганизмы

- Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Actinomyces spp.*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus spp.* (метициллин-резистентные штаммы).
- Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).
- Другие микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Mycoplasma genitalium*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*.

### **Фармакокинетика**

**Абсорбция.** После приема внутрь ципрофлоксацин преимущественно всасывается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки.  $C_{max}$  достигается через 60-90 минут после приема. После приема однократной дозы 250 мг или 500 мг  $C_{max}$  составляет приблизительно 0,8-2,0 мг/л и 1,5-2,9 мг/л, соответственно. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 70-80%; значения  $C_{max}$  и AUC увеличиваются пропорционально принятой дозе. Прием пищи (за исключением молочных продуктов) замедляет всасывание, но не изменяет  $C_{max}$  и биодоступность ципрофлоксацина.

**Распределение.** Равновесный объем распределения ( $V_d$ ) ципрофлоксацина составляет 2-3,5 л/кг. Большой  $V_d$  связан с высоким проникновением ципрофлоксацина в ткани. Так как ципрофлоксацин в небольшой степени связывается с белками крови (20-30%) и присутствует в плазме крови в неионизированной форме, почти вся принятая доза может свободно проникать в экстраваскулярное пространство. Как результат, концентрация ципрофлоксацина в некоторых жидкостях организма и тканях может превышать его концентрацию в крови. Содержание в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, матке, семенной жидкости, ткани предстательной железы, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, почках и мочевыводящих органах, лёгочной ткани, бронхиальном секрете, придаточных пазухах, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. В спинномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация при невоспалённых мозговых оболочках составляет 6-10% от таковой в сыворотке крови, а при воспалённых - 14-37%. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в глазную жидкость, бронхиальный секрет, плевру, брюшину, лимфу, грудное молоко, через плаценту. Концентрация

ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке. Активность несколько снижается при кислых значениях pH.

**Метаболизм.** Метаболизируется в печени (15-30%) с образованием малоактивных метаболитов (десэтиленципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4)). M1, M2 и M3 характеризуются сходной или более низкой активностью по сравнению с налидиксовой кислотой. M4, обнаруживаемый в наименьших концентрациях, обладает сходной с норфлоксацином антимикробной активностью.

Является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2.

**Выведение.** Ципрофлоксацин по большей части выводится в неизменном виде, преимущественно почками. Почечный клиренс составляет 3-5 мл/мин/кг, и общий клиренс - около 8-10 мл/мин/кг. Транспорт ципрофлоксацина осуществляется путем клубочковой и канальцевой секреции.

Экскреция ципрофлоксацина после приема внутрь (в % от дозы ципрофлоксацина)

	Моча	Кал
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболиты ципрофлоксацина	11,3	7,5

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) ципрофлоксацина - 3-5 часов.

*При умеренной хронической почечной недостаточности* (клиренс креатинина (КК) более 20 мл/мин) процент выводимого через почки ципрофлоксацина снижается, но кумуляции в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма ципрофлоксацина и выделения кишечником. При тяжёлой почечной недостаточности (КК менее 20 мл/мин) T<sub>1/2</sub> увеличивается до 12 часов и суточную дозу ципрофлоксацина необходимо уменьшать в 2 раза.

*Детский возраст.* Фармакокинетика ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом отличается от фармакокинетики ципрофлоксацина у детей без муковисцидоза, и рекомендации по дозированию применимы только для детей с муковисцидозом. При применении 20 мг/кг ципрофлоксацина внутрь детям с муковисцидозом наблюдаемое лекарственное действие сопоставимо с взрослыми пациентами, которые получают 750 мг ципрофлоксацина дважды в день.

## Показания к применению

### Взрослые

- Инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется применять при пневмониях, вызванных *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.* и стафилококками;
- инфекции ЛОР-органов (острый синусит, средний отит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa* или стафилококки;
- инфекции глаз;
- инфекции почек или мочевыводящих путей, в том числе цистит, пиелонефрит;
- инфекции половых органов, включая аднексит, простатит;
- осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом) и
- неосложненная гонорея;
- инфекции желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея "путешественников";
- инфекции кожи и мягких тканей и кожи;
- инфекции костей и суставов;
- сепсис;
- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающие антидепрессанты или пациенты с нейтропенией);
- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*);
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

### Дети в возрасте 5-17 лет

- Острая пневмония на фоне муковисцидоза, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим компонентам препарата, а также к другим противомикробным средствам из группы хинолонов, в том числе в анамнезе; одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина; детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей в возрасте 5-17 лет с муковисцидозом легких); заболевания сухожилий, в том числе в анамнезе; беременность; период грудного вскармливания.

## **С осторожностью**

Умеренное и тяжелое нарушение функции почек (КК менее 60 мл/мин), гемодиализ, перитониальный диализ (ПД), нарушение функции печени, миастения, пожилой возраст; послеоперационные инфекции (ограничены данные по эффективности и безопасности); удлинение интервала QT, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), аритмия типа "пируэт", дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомagneмией), одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов), одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP450 1A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин), заболевания сухожилий в анамнезе, связанные с приемом хинолонов, недостаточность мозгового кровообращения, эпилепсия в анамнезе, заболевания, сопровождающиеся органическими изменениями структуры мозга, в том числе состояния после нарушения мозгового кровообращения.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Ципрофлоксацин противопоказан во время беременности.

Поскольку ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко, его не следует назначать кормящим матерям. При необходимости применения ципрофлоксацина у матери в период лактации, кормление ребенка следует прекратить перед началом лечения.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая таблетку, запивая водой. При применении натощак увеличивается всасываемость ципрофлоксацина. Продукты питания с высоким содержанием кальция (молоко, йогурты) могут снижать всасывание ципрофлоксацина. Доза ципрофлоксацина зависит от типа и тяжести инфекции, возраста, массы тела пациента и функционального состояния почек.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологического ответа. В целом, лечение следует продолжать минимум в течение трех дней после нормализации температуры тела или разрешения клинической симптоматики.

### **Взрослые**

*При инфекции дыхательных путей легкой и средней степени* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней.

*При инфекции ЛОР-органов (острый синусит, средний отит)* - по 500 мг 2 раза в сутки.

Курс лечения - 10 дней.

*При инфекции желудочно-кишечного тракта, в том числе диарее "путешественников":*

- *диарея, вызванная Shigella spp., за исключением Shigella dysenteriae, и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественника* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня;
- *диарея, вызванная Shigella dysenteriae* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней;
- *тифоидная лихорадка* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- *диарея, вызванная Vibrio cholerae* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

*Инфекции мочевыводящих путей, в том числе цистит, пиелонефрит*

- *неосложненный цистит* - по 250-500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней;
- *осложненный цистит и неосложненный пиелонефрит* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней.

*Инфекции мочеполовой системы и органов малого таза, в том числе уретрит и цервицит,*

вызванные *Neisseria gonorrhoeae* - по 500 мг 1 раз в сутки однократно;

• простатит - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней.

*Инфекции мягких тканей и кожи, вызванные грамотрицательными микроорганизмами* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней.

*Инфекции у пациентов с нейтропенией* - по 500 мг 2 раза в сутки в течение всего периода нейтропении (в комбинации с другими антибиотиками).

*Инфекции костей и суставов* - по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения не более 3 месяцев;

*При сепсисе, других генерализованных инфекционных заболеваниях, например, при перитоните (в дополнение к антибактериальным препаратам, воздействующим на анаэробы), инфекционных заболеваниях у пациентов со сниженным иммунитетом* - по 500 мг 2 раза в сутки (в комбинации с другими антибиотиками) в течение периода, необходимого для лечения.

*При особо тяжелых, жизнеугрожающих инфекциях (особенно вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* или *Streptococcus spp.*, например, при остеомиелите, сепсисе, пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, рецидивирующих инфекциях при муковисцидозе, тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей или при перитоните)* рекомендуемая доза составляет 750 мг дважды в день.

*У пожилых пациентов* доза зависит от тяжести заболевания и состояния функции почек.

*У пациентов с нарушением функции почек:*

КК (мл/мин)	Концентрация креатинина (мг/дл)	Доза
30-60	1,4-1,9	250-500 мг каждые 12 часов
менее 30	более 2,0	250-500 мг каждые 24 часа

За состоянием пациентов необходимо осуществлять строгий контроль. Интервалы между приемами доз должны быть такими же, как при применении у пациентов с нормальной функцией почек.

*У пациентов с нарушением функции почек и гемодиализом*

Рекомендуемая доза: 250-500 мг 1 раз в сутки после проведения процедуры гемодиализа.

*У пациентов с нарушением функции почек и постоянным амбулаторным ПД*

Рекомендуемая доза 250-500 мг в 1 раз в сутки после проведения процедуры ПД.

*У пациентов с нарушением функции печени*

Коррекция дозы не требуется при легкой и умеренной печеночной недостаточности, но может быть необходимой при тяжелой печеночной недостаточности.

*У пациентов с нарушением функции печени и почек*

Коррекция дозы как при нарушении функции почек. Пациенты должны быть под строгим контролем. В отдельных случаях может потребоваться определение концентрации ципрофлоксацина в плазме.

### **Дети в возрасте 5-17 лет**

*Острая пневмония на фоне муковисцидоза, вызванная *Pseudomonas aeruginosa** - по 20 мг/кг 2 раза в день в течение 10-14 дней. Максимальная суточная доза 1,5 г.

*У детей в возрасте 5-17 лет с нарушением функции почек и/или печени и муковисцидозом легких, осложненным присоединением инфекции *Pseudomonas aeruginosa**, применение ципрофлоксацина не изучалось.

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции были отмечены у 5-14% пациентов, принимавших ципрофлоксацин.

Наиболее частые побочные эффекты - это тошнота, рвота и кожная сыпь.

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные случаи.

*Инфекции и инвазии:* нечасто - грибковая суперинфекция, кандидоз (в т.ч. ротовой полости, вагинальный кандидоз, кандидоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)).

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, диарея рвота, нарушение пищеварения, потеря аппетита, метеоризм, боль в животе; редко - дисфагия, панкреатит, гепатит, желтуха, в том числе холестатическая, некроз печени, в единичных случаях приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности; очень редко - антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный колит, в единичных случаях принимающий опасные для жизни формы.

*Со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль, ажитация, тремор; нечасто - бессонница, извращение вкуса (обратимое, исчезает после отмены ципрофлоксацина); редко - галлюцинации, парестезии (периферические паралгезии), "кошмарные" сновидения, депрессия, судороги, гипестезия, сонливость, обострение симптомов миастении, спутанность сознания, дезориентация, периферическая нейропатия, полинейропатия; очень редко - судорожные припадки по типу grand mal, нарушение походки, психозы (при развитии которых пациенты могут причинить себе вред), повышение внутричерепного давления, атаксия, гиперестезия, мышечная гипертония, нарушение обоняния, потеря обоняния (обычно исчезает после отмены ципрофлоксацина), мигрень, тревожность, потеря вкусовых ощущений.

*Со стороны органа зрения:* очень редко - нарушения зрения, двоение в глазах, нарушение цветовосприятия.

*Со стороны органа слуха и равновесия:* очень редко - шум в ушах, временная глухота (особенно при частом приеме ципрофлоксацина).

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* нечасто - боль в суставах; редко - боль в мышцах, отек сустава, боль в конечностях, боль в спине, повышение мышечного тонуса, мышечная слабость, обострение симптомов миастении; очень редко - судорожное сокращение мышц, воспаление сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия, включая теносиновит), частичный или полный разрыв сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ощущение сердцебиения; редко - тахикардия, вазодилатация, обморок, "приливы" крови к лицу, снижение артериального давления (АД); очень редко - тахикардия, васкулиты (петехиальные, геморрагические буллы, папулы, струпьевидные образования), аритмия, аритмия типа "пируэт", удлинение интервала QTc, (преимущественно у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc).

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - эмболия легочной артерии, отек легких, кровохарканье, икота, одышка, кровотечение из носа; редко - одышка.

*Со стороны системы крови и органов кроветворения:* часто - эозинофилия; нечасто - лейкопения, нейтропения, анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения; редко - лейкоцитоз, тромбоцитоз; очень редко - гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (жизнеугрожающая), угнетение функции костного мозга (жизнеугрожающее).

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - острая почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, интерстициальный нефрит.

*Аллергические реакции:* часто - кожная сыпь; нечасто - кожный зуд, пятнисто-узелковая сыпь, крапивница; редко - фоточувствительность, мультиформная эритема, узловатая эритема, отек лица; очень редко - анафилактикоидные реакции, отек гортани, синдром Стивена-Джонсона, синдром Лайелла, петехии, анафилактический шок, сывороточная болезнь, ангионевротический отек.

*Лабораторные данные:* нечасто - повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение концентрации мочевины в крови; редко - изменение показателей протромбина, гипергликемия; очень редко - повышение активности амилазы, липазы.

*Прочие:* нечасто - общая слабость, потливость, лекарственная лихорадка; редко - боль в грудной клетке, периферический отек.

## **Передозировка**

*Симптомы:* головокружение, тремор, головная боль, усталость, судорожные припадки, галлюцинации, удлинение интервала QTc, нарушения со стороны ЖКТ, нарушения функции печени и почек, кристаллурия, гематурия.

*Лечение:* индукция рвоты или промывание желудка, прием активированного угля, антацидов, содержащих кальций и магний, для уменьшения всасывания ципрофлоксацина, симптоматическая терапия. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача. Следует постоянно контролировать функцию почек. Ципрофлоксацин при гемодиализе или перитонеальном диализе

выводится в незначительных количествах (менее 10%). Поддержка адекватного водного режима минимизирует риск кристаллурии.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Возможно повышение концентрации теофиллина (и других ксантинов, например, кофеина) в сыворотке крови и удлинение периода полувыведения. В результате может увеличиться риск нежелательных эффектов, вызываемых теофиллином. Во время лечения ципрофлоксацином рекомендуется более частый контроль содержания теофиллина и кофеина в сыворотке крови. Ципрофлоксацин ингибирует изофермент CYP1A2, и это может стать причиной повышения концентраций в плазме одновременно принимаемых препаратов, которые метаболизируются изоферментом CYP1A2.

Значительные изменения фармакокинетических параметров тизанидина, включая увеличение AUC, T<sub>1/2</sub>, C<sub>max</sub>, повышение биодоступности при приеме внутрь, снижение плазменного клиренса наблюдались при одновременном использовании с ципрофлоксацином. Такое фармакокинетическое взаимодействие может привести к серьезным нежелательным явлениям. Клинически значимое снижение АД (снижается как систолическое, так и диастолическое АД), сонливость наблюдались при одновременном применении ципрофлоксацина и однократной дозы 4 мг тизанидина. В связи с этим, одновременное использование тизанидина с ципрофлоксацином противопоказано. У пациентов, получающих одновременно с ципрофлоксацином любые другие лекарственные препараты, которые являются субстратом для изофермента CYP1A2, необходимо соблюдать осторожность, чтобы предупредить появление симптомов передозировки этими препаратами. Следует периодически определять концентрацию этих препаратов в плазме, особенно при применении теофиллина.

Всасывание ципрофлоксацина замедляется при одновременном применении железа, цинка, сукральфата или антацидов и лекарственных препаратов с высокой буферной активностью, содержащих магний, алюминий или кальций. Это также относится к сукральфату, противовирусным лекарственным препаратам, содержащим буферный диданозин, растворам для перорального питания. Также этот эффект наблюдается при употреблении больших количеств молочных продуктов (молоко или жидких молочных продуктов, таких как йогурт). Таким образом, ципрофлоксацин следует принимать или за 1-2 часа до, или через 4 часа после приема вышеуказанных веществ. Эти ограничения не относятся к H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов блокаторам.

Одновременное применение очень высоких доз хинолонов и некоторых нестероидных противовоспалительных средств (кроме ацетилсалициловой кислоты), может провоцировать развитие судорог.

При одновременном применении с урикозурическими препаратами на 50% замедляется выведение и повышается плазменная концентрация ципрофлоксацина. При одновременном применении циклоспорина и ципрофлоксацина наблюдается транзиторное повышение концентрации креатинина. Таким пациентам следует регулярно проверять концентрацию креатинина в крови. Ципрофлоксацин, как и другие хинолоны, может усиливать действие антикоагулянтных средств - производных кумарина, включая варфарин. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать протромбиновое время (ПВ) или другие соответствующие коагуляционные тесты. При необходимости следует адекватно скорректировать дозу варфарина. При одновременном применении ципрофлоксацина и глибенкламида возможно усиление эффекта глибенкламида.

Пробенецид подавляет выведение ципрофлоксацина почками, приводя к повышению концентрации ципрофлоксацина.

Метоклопрамид ускоряет всасывание ципрофлоксацина. Максимальная концентрация ципрофлоксацина достигается за более короткое время. Биодоступность ципрофлоксацина не изменяется.

При одновременном применении ципрофлоксацина или фенитоина возможно как увеличение, так и снижение концентрации фенитоина в плазме, поэтому рекомендуется контролировать его концентрацию.

Одновременное применение ципрофлоксацина и мексилетина может приводить к повышению

концентрации мексилетина.

Одновременное применение опиоидных препаратов для премедикации (например, папаверетума) или опиоидных препаратов для премедикации совместно с антихолинэргическими препаратами для премедикации (атропином или гиосцином) с ципрофлоксацином не используется из-за снижения плазменных концентраций ципрофлоксацина.

Одновременное применение ципрофлоксацина и бензодиазепинов не влияет на концентрацию ципрофлоксацина в плазме. Однако, в связи с сообщениями о снижении клиренса и увеличением  $T_{1/2}$  диазепам при одновременном применении ципрофлоксацина и диазепам и, в отдельных случаях, при одновременном применении ципрофлоксацина и мидазолама, рекомендовано контролировать эффективность лечение бензодиазепинами.

При одновременном применении ропинирола с ципрофлоксацином существует вероятность увеличения концентрации ропинирола, что может сопровождаться увеличением риска нежелательных реакций. В случае одновременного применения необходим более тщательный контроль терапии ропиниолом.

Сообщалось о клинически значимых взаимодействиях между ципрофлоксацином и диданозином. При одновременном применении ципрофлоксацина и метотрексата происходит подавление транспорта почечными канальцами, потенциально приводящее к повышению плазменных концентраций метотрексата, что может увеличить риск токсических реакций, связанных с метотрексатом. Поэтому необходимо контролировать состояние пациентов при лечении метотрексатом и одновременном приеме ципрофлоксацина.

При одновременном применении с омепразолом может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение AUC.

В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин) может вести к увеличению AUC и  $C_{max}$  дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP1A2 приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении.

Несмотря на хорошую переносимость лидокаина, при одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия.

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

### **Особые указания**

У пациентов с эпилепсией или другими поражениями центральной нервной системы (ЦНС) (например, при судорожной готовности, припадками в анамнезе, сниженным мозговым кровотоком, изменениями в структуре мозга или после инсульта) ципрофлоксацин может использоваться только в случае, если польза от такого применения превышает возможный риск, потому что возможность побочных эффектов со стороны ЦНС подвергает таких пациентов повышенному риску.

Нежелательное воздействие на ЦНС может произойти после первого применения ципрофлоксацина. Депрессия или психоз в некоторых случаях могут привести к причинению вреда самому себе. В случае возникновения таких реакций, лечение ципрофлоксацином следует прервать немедленно.

Ципрофлоксацин не является препаратом выбора при подозреваемой или установленной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

Сообщалось о случаях кристаллурии, связанных с применением ципрофлоксацина. Пациентам, получающим ципрофлоксацин, следует обеспечить адекватный водный режим. Следует избегать избыточного ощелачивания мочи.

Псевдомембранозный колит - это особая форма энтероколита, может развиваться на фоне приема



антибиотиков (в большинстве случаев связана с *Clostridium difficile*). Если тяжелая и постоянная диарея наступила во время или после лечения, необходима консультация врача. Даже при подозрении на этиологическую роль *Clostridium difficile* прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Противоперистальтические препараты не должны использоваться.

Пациенты с наследственным или личным анамнезом дефекта глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы склонны к гемолитическим реакциям при приеме хинолонов, поэтому у таких пациентов ципрофлоксацин следует применять с осторожностью. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с клинически значимой печеночной или почечной недостаточностью. Хотя ципрофлоксацин редко вызывает фотосенсибилизацию, во время лечебного курса следует избегать длительного пребывания под прямыми солнечными лучами или ультрафиолетовым излучением.

Воспаление и разрыв сухожилий (в основном страдает ахиллово сухожилие) были описаны при лечении хинолонами. Наиболее часто страдали пожилые пациенты и пациенты, получающие кортикостероиды. При появлении боли или воспаления следует прервать лечение ципрофлоксацином и разгрузить пораженную конечность.

Если симптомы воспаления возникли в области ахиллова сухожилия на одной из конечностей, необходимо предпринять меры предосторожности для предупреждения разрыва ахиллова сухожилия и на другой конечности, т.е. лечение должно быть направлено на предотвращение разрыва обоих сухожилий (путем использования шин или поддержки обеих пяток).

Поскольку ципрофлоксацин обладает некоторой активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, при заборе образцов во время лечения ципрофлоксацином могут быть получены ложноотрицательные результаты культурального исследования. Ципрофлоксацин следует с осторожностью применять у пациентов с миастенией. Применение ципрофлоксацина по показаниям, отличающимся от лечения пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* на фоне муковисцидоза у детей старше 5 лет недостаточно изучено, и клинический опыт отсутствует.

Применение фторхинолонов связано с удлинением интервала QTc. Ципрофлоксацин относится к группе лекарств с низким потенциалом этого нежелательного явления.

Необходимо соблюдать осторожность при применении ципрофлоксацина пациентам с риском возникновения аритмии по типу "пируэт".

Длительное и повторное применение ципрофлоксацина может привести к суперинфекции резистентными бактериями или возбудителями грибковых инфекций.

### **Влияние на способность к управлению транспортом и другими механизмами**

Во время лечения следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг.

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/ПВДХ/А1 фольги; 1, 2 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.

**Производитель:**

Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд., ул. Паллаги 13, Н-4042 Дебрецен, Венгрия.

**Адрес для приема претензий:**

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1.