**ИНСТРУКЦИЯ**

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**ЦИПРОЛЕТ®**

**Регистрационный номер: П N016161/01**

**Торговое название препарата:** Ципролет®

**Международное непатентованное наименование препарата:** ципрофлоксацин.

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

**Состав**

Каждая таблетка 250 мг, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество:* ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат 291,106 мг, эквивалентно ципрофлоксацину 250 мг.

*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 50,323 мг, целлюлоза микрокристаллическая 7,486 мг, кроскармеллоза натрия 10,000 мг, крахмал кукурузный 7,571 мг, кремния диоксид коллоидный 5,000 мг, тальк 5,000 мг, магния стеарат 3,514 мг.

*Оболочка:* гипромеллоза (6 cps) 4,800 мг, сорбиновая кислота 0,080 мг, титана диоксид 2,000 мг, тальк 1,600 мг, макрогол-6000 1,360 мг, полисорбат-80 0,080 мг, диметикон 0,080 мг.

Каждая таблетка 500 мг, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество:* ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат 582,211 мг, эквивалентно ципрофлоксацину 500 мг.

*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 27,789 мг, целлюлоза микрокристаллическая 5,000 мг, кроскармеллоза натрия 20,000 мг, крахмал кукурузный 9,500 мг, кремния диоксид коллоидный 5,000 мг, тальк 6,000 мг, магния стеарат 4,500 мг.

*Оболочка:* гипромеллоза (6 cps) 5,000 мг, сорбиновая кислота 0,072 мг, титана диоксид 1,784 мг, тальк 1,784 мг, макрогол-6000 1,216 мг, полисорбат-80 0,072 мг, диметикон 0,072 мг.

**Описание**

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гладкой поверхностью с обеих сторон, покрытые пленочной оболочкой. Вид на изломе – белая или почти белая масса.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон.

**Код АТХ:** J01MA02

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

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

*Механизм действия*

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

*Механизмы резистентности*

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

Тестирование чувствительности *in vitro*

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизм** | **Чувствительный [мг/л]** | **Резистентный [мг/л]** |
| *Enterobacteriaceae* | ≤0,5 | >1 |
| *Pseudomonas spp.* | ≤0,5 | >1 |
| *Acinetobacter spp.* | ≤ 1 | >1 |
| *Staphylococcus1 spp.* | ≤ 1 | >1 |
| *Streptococcus pneumoniae2* | < 0,125 | >2 |
| *Haemophilus influenzae*и  *Moraxella catarrhalis3* | ≤0,5 | >0,5 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤0,03 | >0,06 |
| *Neisseria meningitidis* | ≤0,03 | >0,06 |
| Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов4 | ≤0,5 | >1 |

1 – *Staphylococcus spp*. – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией.

2 – *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и, таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.

3 – Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и чувствительности к антибактериальным препаратам при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референтной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./Moraxella spp*. – возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. Influenzae*, нет.

4 – Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении серьезных инфекций.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Микроорганизм** | **Чувствительный** | **Промежуточный** | **Резистентный** |
| *Enterobacteriaceae* | <1a | 2a | >4a |
| >21б | 16-20б | <15б |
| *Pseudomonas aeruginosa*и другие бактерии, не относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae* | <1a | 2a | >4a |
| >21б | 16-20б | <15б |
| *Staphylococcus spp.* | <1a | 2a | >4a |
| >21б | 16-20б | <15б |
| *Enterococcus spp.* | <1a | 2a | >4a |
| >21б | 16-20б | <15б |
| *Haemophilus spp.* | <1в | -- | -- |
| >21г | -- | -- |
| *Neisseria gonorrhoeae* | <0,06д | 0,12-0,5д | >1д |
| >41д | 28-40д | <27д |
| *Neisseria meningitides* | <0,03е | 0,06е | >0,12е |
| >35ж | 33-34ж | <32ж |
| *Bacillus anthracis*  *Yersinia pestis* | <0,25a | -- | -- |
| *Francisella tularensis* | <0,5з | -- | -- |

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение  
16-20 ч для штаммов *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Enterococcus spp*. и *Bacillus anthracis;* 20-24 ч для *Acinetobacter spp*., 24 ч для *Y. pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 ч.)

б. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агара Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-18 ч.

в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp*. (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35°С ± 2°С в течение  
20-24 ч.

г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5% CO2 при температуре 35°С ± 2°С в течение 16-18 ч.

д. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36°С ± 1°С (не превышающей 37°С) в 5% CO2 в течение 20-24 ч.

е. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений бульоном, с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% СО2 при 35±2 °С в течение 20-24 ч.

ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2 °С в течение 48 ч.

*In vitro* чувствительность к ципрофлоксацину

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы

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

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Aeromonas spp., Moraxella catarrhalis, Brucella spp., Neisseria meningitidis, Citrobacter koseri,*

*Pasteurella spp., Francisella tularensi, Salmonella spp., Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilus influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.*

Анаэробные микроорганизмы

*Mobiluncus spp*.

Другие микроорганизмы

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

Продемонстрирована *варьирующая степень чувствительности* к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов:

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

Считается, что природной *резистентностью* к ципрофлоксацину обладают

*Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococus spp., Propionibacterium acnes*).

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

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

*Распределение*

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

*Метаболизм*

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (М1), сульфоципрофлоксацин (М2), оксоципрофлоксацин (М3), формилципрофлоксацин (М4), три из которых (М1-М3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита М4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

*Выведение*

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество – через желудочно- кишечный тракт. Почечный клиренс составляет 0,18-0,3 л/ч/кг, общий клиренс –  
0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно 1% вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

**Показания к применению**

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

***Взрослые***

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* и стафилококками;

- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa* или стафилококки;

- инфекции глаз;

- инфекции почек и/или мочевыводящих путей;

- инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит;

- инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит);

- инфекции кожи и мягких тканей;

- сепсис;

- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающие иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией);

- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;

- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*);

- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

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

***Дети***

- лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет;

- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам (см. раздел «Состав»). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

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

Безопасность применения ципрофлоксацина у беременных не установлена. Однако на основании результатов исследований на животных нельзя полностью исключить вероятность неблагоприятного воздействия на суставные хрящи новорожденных, в связи с этим ципрофлоксацин не следует назначать беременным женщинам.

В тоже время в ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) не установлено. Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных, ципрофлоксацин не следует назначать кормящим женщинам.

**Применение у детей**

Ципрофлоксацин не рекомендуется применять у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*). Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск, в связи с возможным побочным действием на суставы и сухожилия.

**С осторожностью**

Выраженная печеночная недостаточность и заболевания центральной нервной системы (ЦНС): эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе); выраженный атеросклероз сосудов головного мозга; нарушение мозгового кровообращения; органические поражения головного мозга или инсульт; психические заболевания (депрессия, психоз); почечная недостаточность; поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами; повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» [например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) или электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии)]; одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); одновременное применение с ингибиторами изофермента 1A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин); миастения *gravis*; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; применение у пациентов пожилого возраста.

**Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Если препарат применяется натощак, активная субстанция всасывается быстрее. В этом случае таблетки не следует запивать молочными продуктами или напитками, обогащенными кальцием (например, молоко, йогурт, соки с повышенным содержанием кальция). Кальций, содержащийся в обычной пище, не влияет на всасывание ципрофлоксацина. Если из-за тяжести состояния или по иным причинам пациент лишен возможности принимать таблетки, ему рекомендуется проводить парентеральную терапию инфузионным раствором ципрофлоксацина, а после улучшения состояния перейти на прием таблетированной формы препарата. При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования.

***Рекомендуемая суточная доза препарата Ципролет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг***

*Взрослые*

|  |  |
| --- | --- |
| Показания | Суточная доза ципрофлоксацина (разовая доза х кратность) |
| *Инфекции дыхательных путей*  (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента) | от 500 мг х 2 до 750 мг х 2 |
| *Инфекции мочеполовой системы*  - острые, неосложненные  - цистит у женщин (до менопаузы)  - осложненные  - аднексит, простатит, орхит, эпидидимит | - от 250 мг х 2 до 500 мг х 2  - 500 мг х 1  - от 500 мг х 2 до 750 мг х 2  - от 500 мг х 2 до 750 мг х 2 |
| *Гонорея*  - экстрагенитальная  - острая, неосложненная | 500 мг х 1 |
| *Диарея* | 500 мг х 2 |
| *Другие инфекции* (см. раздел «Показания к применению») | 500 мг х 2 |
| Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в том числе:  - стрептококковая пневмония  - рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких  - инфекции костей и суставов  - септицемия  - перитонит  В особенности при наличии *Pseudomonas*, *Staphylococcus* или *Streptococcus* | 750 мг х 2 |
| *Легочная форма сибирской язвы*  (лечение и профилактика) | 500 мг х 2 |
| Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitides* | 500 мг х 1 |

*Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет)*

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

*Дети и подростки*

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования: для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у детей от 5 до 17 лет) рекомендуемая доза ципрофлоксацина составляет 10 мг/кг веса внутривенно 3 раза в сутки (максимальная доза 1200 мг). Продолжительность терапии составляет 10–14 дней.

***Рекомендуемая суточная доза препарата Ципролет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг у детей***

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

*Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика)* указан в двух таблицах выше. Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

*Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени у взрослых*

***Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клиренс креатинина  (мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) | Креатинин плазмы  (мг/100 мл) | Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при пероральном приеме |
| от 30 до 60 | от 1,4 до 1,9 | максимально 1000 мг |
| ниже 30 | > 2,0 | максимально 500 мг |

*Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе*

При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.

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

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

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг (1 таблетка препарата Ципролет® по 500 мг или 2 таблетки препарата Ципролет® по 250 мг).

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Коррекции дозы не требуется.

*Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью*

Режим дозирования аналогичен описанному в разделе «Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью».

*Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени*

Режим дозирования у детей с нарушениями функций почек и печени не изучен. ***Продолжительность терапии***

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

Средняя продолжительность лечения:

- Один день при острой неосложненной гонорее и цистите;

- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости;

- весь период нейтропении у пациентов с ослабленным иммунитетом;

- не более 2 месяцев при остеомиелите;

- от 7 до 14 дней при других инфекциях.

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

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

**Побочное действие**

### Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: «очень часто» (>1/10 назначений), «часто» (1/10 – 1/100 назначений), «нечасто» (1/100 – 1/1000 назначений), «редко» (1/1000 – 1/10 000 назначений), «очень редко» (< 1 / 10 000 назначений), «часто неизвестна».

### Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений и частота которых не оценивалась, обозначены «неизвестно».

### *Инфекционные и паразитарные заболевания*

### Нечасто – микотические суперинфекции; редко – псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом).

### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

### Нечасто – эозинофилия; редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия; очень редко – гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга (угрожающее жизни).

### *Нарушения со стороны иммунной системы*

### Редко – аллергические реакции, аллергический отек / ангионевротический отек;

### очень редко – анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь.

### *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

### Нечасто – снижение аппетита и количества принимаемой пищи; редко – гипергликемия, гипогликемия.

### *Нарушения психики*

### Нечасто – психомоторная гиперактивность / ажитация; часто – спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/ мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации; очень редко – психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки / мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид).

### *Нарушения со стороны нервной системы*

Нечасто – головная боль, головокружение, нарушение сна; редко – парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго; очень редко – мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика); частотанеизвестна – периферическая нейропатия и полинейропатия.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Редко – расстройства зрения; очень редко – нарушение цветового восприятия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

Редко – шум в ушах, потеря слуха; очень редко – нарушения слуха.

*Нарушения со стороны сердца*

Редко – тахикардия; частота неизвестна – удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт») \*.

### *Нарушения со стороны сосудов*

### Редко – вазодилатация, снижение артериального давления, ощущение «прилива» крови к лицу; очень редко – васкулит.

### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

### Редко – нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

### Часто – тошнота, диарея; нечасто – рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм; очень редко – панкреатит.

### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

### Нечасто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина; редко – нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный); очень редко – некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).

### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

### Нечасто – сыпь, зуд, крапивница; редко – фотосенсибилизация, образование волдырей; очень редко – петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни; частота неизвестна – острая генерализованная пустулезная экзантема.

### *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

### Нечасто – артралгия; редко – миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги; очень редко – мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении.

### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

### Нечасто – нарушение функции почек; редко – почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит.

### *Общие расстройства и нарушения в месте введения*

### Часто – реакции в месте инъекции; нечасто – болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка; редко – отеки, потливость (гипергидроз); очень редко – нарушение походки.

### *Лабораторные и инструментальные данные*

### Нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови; редко – изменение содержания протромбина, повышение активности амилазы; частота неизвестна – повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих антагонисты витамина К.

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

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

### Часто – рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь.

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

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

### Дети – у детей часто сообщалось о развитии артропатий.

**Передозировка**

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

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

Образование хелатных соединений

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

Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продуктов

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

Омепразол

При сочетанном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение Сmax в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и возникновение теофиллин-индуцированных нежелательных явлений, которые в очень редких случаях могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов необходимо, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел «Особые указания», цитохром Р450).

Другие производные ксантина

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

Нестероидные противовоспалительные препараты

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

Циклоспорин

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

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфанилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии может быть обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»).

Пробенецид

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

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови.

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

Метотрексат

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

Тизанидин

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев, при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение Сmax в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов содержащих тизанидин, противопоказано.

Дулоксетин

В ходе клинических исследований установлено, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может вести к увеличению AUC и Сmax дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1А2, приводит к увеличению Сmax и AUC ропинирола на 60 и 84%, соответственно. Следует контролировать неблагоприятные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах установлено, что одновременное применение препаратов содержащих лидокаин и ципрофлоксацина (умеренного ингибитора изофермента CYP450 1А2) приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина, при одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия (см. «Особые указания», Цитохром Р450).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и   
N–десметилклозапина на 29% и 31%, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. «Особые указания», Цитохром Р450).

Силденафил

При одновременном применении здоровыми добровольцами ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение Сmax и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Антагонисты витамина К

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

**Особые указания**

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

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

Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*

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

Инфекции половых путей

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

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT. Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT.

У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию подобных препаратов.

Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов I А и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) –

см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT / развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомагниемия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Применение у детей

Ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата.

Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

Гиперчувствительность

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

Желудочно-кишечный тракт

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

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии таких симптомов заболеваний печени как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненный живот, применение ципрофлоксацина следует прекратить.

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

Опорно-двигательный аппарат

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

При первых признаках тендинита (болезненный отек, воспаление в области сустава) лечение ципрофлоксацином следует прекратить и исключить физические нагрузки, так как существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникать даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии.

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

Нервная система

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт), в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только после оценки соотношения польза/риск.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса.

При возникновении судорог применение препарата следует прекратить. Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата Ципролет® и сообщить об этом врачу. У пациентов принимающих фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Кожные покровы

В период терапии может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ- светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги, см. раздел «Побочное действие»).

Цитохром Р450

Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1А2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин), так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Профилактика кристаллурии

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

Диагностика инфекции, обусловленной *Mycobacterium spp.*

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

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

**Форма выпуска**

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

По 10 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy’s Laboratories Ltd., India

**Адрес места производства**

1. Formulations Technical Operations - Unit-II, Sy. No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090

2. Formulation Unit-6, Vill. Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distt. Solan, H.P. 173205, India.

**Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:**

Представительство фирмы «Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08