МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Орцепол ВМ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005259-011113
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Орцепол ВМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: орнидазол + ципрофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку:

действующие вещества: ципрофлоксацина гидрохлорид - 554,92 мг в пересчете на ципрофлоксацин 500,00 мг, орнидазол – 500,00 мг;

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия – 141,44 мг, кроскармеллоза натрия – 50,00 мг, повидон К29/32 – 17,40 мг, магния стеарат – 7,80 мг, кремния диоксид коллоидный – 16,60 мг, тальк – 9,30 мг, крахмал кукурузный - до 1420,00 мг;

пленочная оболочка: опадрай II желтый 02F22025 – 42,00 мг, состоящий из: гипромеллоза – 26,25 мг, титана диоксид – 11,23 мг, макрогол – 2,625 мг, краситель железа оксид желтый – 1,47 мг, тальк – 0,42 мг.

Описание: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой “ORCP” на одной стороне и разделительной риской на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство комбинированное.

Код АТХ: J01RA

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Орцепол ВМ – комбинированный противомикробный и противопротозойный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено свойствами входящих в его состав действующих компонентов: орнидазола (производное 5-нитроимидазола) и ципрофлоксацина (производное фторхинолона II поколения).

Антимикробный и антипротозойный препарат. Орнидазол эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia (Giardia intestinalis)*, а также некоторых анаэробных бактерий, таких, как *Bacteroides spp.* и *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, и анаэробных кокков: *Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp.*

116867

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

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

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 tularensis, Salmonella spp.,

Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilus influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.

116867

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.*

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксадину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii, 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 ципрофлоксадину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентныйу), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum,* анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes).*

Фармакокинетика

Орнидазол

Всасывание

После приема внутрь орнидазол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), всасывание в среднем составляет 90 %. Максимальная концентрация (C_{max}) орнидазола в плазме крови отмечается спустя 3 часа после приема препарата.

Распределение

Связывание орнидазола с белками плазмы крови составляет около 13 %. Орнидазол проникает в грудное молоко и большинство тканей, спинномозговую жидкость, другие жидкости организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Концентрации орнидазола в плазме крови находятся в диапазоне 6-36 мг/л, то есть на уровне, считающимся оптимальным для различных показаний к применению препарата. После многократного применения 500 мг или 1000 мг препарата здоровыми добровольцами через каждые 12 часов, коэффициент кумуляции был равен 1,5-2,5.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и пнокуронирования с образованием, в основном, 2-гидроксиметил- и альфа-гидроксиметилметаболитов. Оба метаболита менее активны в отношении *Trichomonas vaginalis* и анаэробных бактерий, чем неизмененный орнидазол.

116867

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 13 ч. После однократного применения препарата 85 % от принятой дозы выводится в течение первых 5 дней, главным образом, в виде метаболитов: 60-70 % почками и 20-25 % кишечником. В неизмененном виде выводится почками (4 %). Кумулирует.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с циррозом печени период полувыведения дольше (22 в сравнении с 14 часами), а клиренс - ниже (35 в сравнении с 51 мл/мин), по сравнению со здоровыми людьми. Интервал дозирования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью должен быть удвоен.

Пациенты с нарушениями функции почек

При нарушениях функции почек фармакокинетика орнидазола не изменяется, поэтому корректировки дозы не требуется. Орнидазол выводится во время гемодиализа. Перед началом проведения гемодиализа необходимо принять дополнительно орнидазол (50 % от назначенной дозы)».

Ципрофлоксацин

Всасывание

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

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20-30%; активное вещество присутствует в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма.

Объем распределения в организме составляет 2-3 л/кг. Концентрация ципрофлоксацина в тканях значительно превышает концентрацию в сыворотке крови.

Метаболизм

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

116867

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 пациентов с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 ч.

При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Показания к применению

Смешанные бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в комбинации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими: инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и желчевыводящих путей, почек (пиелонефрит) и/или осложненные инфекции мочевыводящих путей, половых органов и органов малого таза (аднексит, простатит, эпидидимит).

При применении препарата Орцепол ВМ следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретном регионе.

Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность к орнидазолу или другим производным нитроимидазола, к ципрофлоксацину другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС);
- патологические изменения крови и аномалии клеток крови;
- одновременное применение с тизанидином из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови;
- тяжелая печеночная недостаточность, почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

116867

С осторожностью

- При заболеваниях центральной нервной системы: эпилепсия; снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе); выраженный атеросклероз сосудов головного мозга; нарушение мозгового кровообращения; рассеянный склероз;
- психические заболевания (депрессия, психоз);
- печеночная недостаточность средней и легкой степени тяжести;
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии));
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP450 1A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин, агомелатин);
- одновременное применение препаратов лития.
- миастения gravis;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- применение у пациентов пожилого возраста;
- алкоголизм;
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 препарат противопоказан к применению при беременности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

Орнидазол и ципрофлоксацин проникают в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных, применение препарата противопоказано

116867

в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует прекратить грудное вскармливание. Возобновление грудного вскармливания возможно не ранее чем через 48 ч после приема последней дозы препарата.

Способ применения и дозы

Препарат Орцепол ВМ принимают внутрь за 1 час до еды или 2 часа после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Курс лечения при острых инфекциях составляет 5–7 дней, а в случае лечения хронических инфекций курс составляет 10–14 дней, в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки.

Необходимо продолжать прием препарата на протяжении 2 дней после устранения симптомов болезни.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто (более 10 %); часто (более 1 % и менее 10 %); нечасто (более 0,1 % и менее 1 %); редко (более 0,01 % и менее 0,1 %); очень редко (менее 0,01 %), включая отдельные сообщения; частота не известна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

Обусловленные орнидазолом

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение, сонливость, усталость, головная боль;

редко: тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений, судороги, временная потеря сознания, сенсорная или смешанная периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: нарушения функции ЖКТ, в том числе тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: изменение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, желтуха.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: проявления кожных реакций и реакций гиперчувствительности (сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке).

116867

Обусловленные ципрофлоксацином

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;

частота неизвестна: тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

Нарушения психики

нечасто: психомоторная гиперактивность/ажитация;

редко: спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации;

очень редко: психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид);

частота неизвестна: нарушения внимания, нервозность, нарушение памяти, делирий.

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто: головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушение вкуса; *редко:* парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго; *очень редко:* мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика); *частота неизвестна:* периферическая нейропатия и полинейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: расстройства зрения; *очень редко:* нарушение цветового восприятия.

116867

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, обморок; *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);

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.

116867

Общие расстройства и нарушения вместе введения

часто: реакции в месте инъекции; *нечасто:* болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка;

редко: отеки, повышенное потоотделение (гипергидроз); *очень редко:* нарушение походки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

нечасто: повышение активности щелочной фосфатазы в крови;

редко: изменение содержания протромбина, повышение активности амилазы;

частота неизвестна: повышение 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.

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

Передозировка

Симптомы, обусловленные орнидазолом: потеря сознания, головная боль, головокружение, дрожь, судороги, диспептические расстройства и возникновение других дозозависимых симптомов, но в более выраженной форме.

Симптомы, обусловленные ципрофлоксацином: обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек.

Лечение: в случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь; введение большого количества жидкости; создание кислой реакции мочи с целью предотвращения

116867

кристаллурии), рекомендуется также следить за функцией почек (включая pH и кислотность мочи) и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (менее 10 %). Показано проведение симптоматической терапии. Специфического антидота нет. В случае развития судорог назначают введение диазепама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Орнидазол

В отличие от других производных нитроимидазола, орнидазол не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, и не является поэтому несовместимым с алкоголем.

Орнидазол усиливает действие непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда, что требует соответствующей коррекции их дозы.

Одновременное применение с фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени уменьшает период полувыведения орнидазола из плазмы крови.

При совместном применении орнидазола с ингибиторами микросомальных ферментов печени (например, циметидин) уменьшает период полувыведения орнидазола из плазмы крови.

Ципрофлоксацин

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

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

Образование хелатных соединений

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

Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов.

116867

Прием пищи и молочных продуктов

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

Омепразол

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

Теофиллин

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

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в плазме 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 2 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,

116867

глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств.

Пробенецид

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

Фенитоин

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

Метотрексат

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

Тизанидин

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

Дулоксетин

В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин), может привести к увеличению AUC и Cmax дулоксетина. Несмотря на

116867

отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Ропинирол

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

Лидокаин

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

Клозапин

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

Силденафил

При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг, отмечалось увеличение Cmax 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, флуиндиона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного

116867

применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Агомелатин

В клинических исследованиях было показано, что флувоксамин как сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2 заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-ти кратному увеличению воздействия агомелатина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2, подобные эффекты можно ожидать при одновременном применении агомелатина и ципрофлоксацина.

Золпидем

Совместное применение ципрофлоксацина и золпидема не рекомендуется, поскольку оно может приводить к увеличению концентрации золпидема в плазме крови.

Особые указания

При лечении высокими дозами орнидазола или продолжительности лечения в течение 10 дней рекомендуется регулярный лабораторный и клинический мониторинг.

При лечении трихомониаза следует проводить одновременное лечение половых партнеров.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями ЦНС, например, с рассеянным склерозом.

У пациентов, получающих терапию препаратами лития, необходимо контролировать концентрацию лития, электролитов и креатинина в плазме крови во время лечения орнидазолом.

Имеется определенный риск у пациентов с поражениями печени, головного мозга, злоупотребляющих алкоголем.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдается сокращение периода полувыведения. Может потребоваться коррекция дозы препарата (дополнительная доза орнидазола до или после гемодиализа).

Эффект других лекарственных средств может усиливаться или ослабляться в период применения препарата.

У пациентов, имеющих заболевания, вызванные *Candida spp.* может наблюдаться ухудшение течения данного заболевания.

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

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

116867

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

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

Инфекции половых путей

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

Инфекции мочевыводящих путей

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

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT. Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью пименять препарат в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некоррелированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомагниемия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Применение у детей

Было установлено, что, ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. Применение препарата у детей до 18 лет противопоказано, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей ребенка.

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы может развиться гиперчувствительность к препарату, в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить

116867

лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение препарата следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз 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 следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот — прием препарата 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 следует применять дипрофлоксацин с осторожностью, так как возможно обострение симптомов. При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) применение препарата следует прекратить, исключить физические нагрузки, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом.

При приеме ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 ч после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть 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.

Препарат 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 (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе,

116867

нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении 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. В случае, развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, необходимо немедленно отменить препарат Орцепол ВМ и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

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.

Дисгликемия

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

116867

пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Кожные покровы

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

Цитохром Р450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелатин, так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

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

В период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 500 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/Ал.

1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

116867

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.», Турция

Эврен Махаллеси, Джами Йолу Джаддеси № 50, УМ Плаза, Кат: 1Б, Земин, 4-5-6, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, почтовый индекс – 34212.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.», Турция

Эврен Мах., Джами Йолу Джад. № 50, К:1Б, Земин 4-5-6, Гюнешли, Багджылар/Стамбул, Турция (Evren Mah. Cami Yolu Cad. № 50 K:1B Zemin 4-5-6 Gunesli, Bagcilar/Istanbul, Turkey).

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «ТРОКАС ФАРМА»

141402, Московская область, г. Химки, ул. Спартаковская д. 5, корп. 7, офис 8. Тел/факс: 8-800-700-45-68; майл: info@worldmedicine.ru.

Доверенный представитель

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж А.Ш.», Турция Т.С. Колодезная

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007 НЦЭСМП

WORLD MEDICINE İLAÇ SAN. VE TİC.A.Ş
Evren Mah.Camiyolu Cad.No:50 Kat.IB Zemin:4-5-6
Bagcilar/ISTANBUL Tic. Sic. No: 769365
Gunesli V.D : 814 043 0524

116867