МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цифран® СТ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN015922/01-050619
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N015922/01

Торговое наименование: Цифран® СТ

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Тинидазол+Ципрофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества:

тинидазол 600,00 мг

ципрофлоксацина гидрохлорид 610,66 мг

эквивалентный ципрофлоксацину 500,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая* - 83,68 мг, кремния диоксид коллоидный – 28,00 мг, магния стеарат - 9,334 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 56,00 мг, натрия лаурилсульфат – 10,00 мг, тальк очищенный - 2,334 мг.

Оболочка таблетки: опадрай желтый 31F52949 - 35,00 мг, вода очищенная** - q.s.

Опадрай желтый 31F52949: HPMC 2910/Гипромеллоза 15 ср – 36,00 %, лактозы моногидрат – 28,00 %, титана диоксид - 20,962 %, макрогол 4000 – 10,00 %, краситель железа оксид желтый - 5,038 %.

* количество корректируется, основываясь на фактическом количестве ципрофлоксацина гидрохлорида и тинидазола, для поддержания постоянной массы таблетки.

** испаряется в процессе производства.

Описание

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, желтого цвета, с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой. Вид таблеток на изломе: однородная прессованная масса от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство комбинированное.

Код АТХ: J01R.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цифран® СТ — комбинированный препарат, содержащий тинидазол и ципрофлоксацин, предназначенный для терапии инфекций, вызванных анаэробными и аэробными микроорганизмами.

Тинидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica*, *Lamblia spp.* Оказывает бактерицидное действие в отношении следующих анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides spp.,* (в т.ч. *B.fragilis, B. melaninogenicus), Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Veillonella spp.* Механизм действия обусловлен угнетением синтеза и повреждением структуры ДНК возбудителей.

Ципрофлоксацин - антибиотик широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий.

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

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*

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

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину

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 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

Тинидазол

Абсорбция - высокая, биодоступность - около 100 %, связь с белками плазмы - 12%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2 ч. Объем распределения - 50 л.

Проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту. Выделяется с грудным молоком в течение 72 ч после приема.

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных гидроксилированных производных, которые подавляют рост анаэробных микроорганизмов и могут усиливать действие тинидазола. Период полувыведения - 12-14 ч. Выводится с желчью - 50 %, почками - 25 % (в неизмененном виде) и 12 % (в виде метаболитов) за счет обратного всасывания в почечных канальцах.

Ципрофлоксацин

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

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20-30 %; действующее 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. Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших

концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность in vitro, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность in vitro метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

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 к тинидазолу и ципрофлоксацину грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в ассоциации с аэробными и анаэробными микроорганизмами и/или простейшими:
- заболевания нижних дыхательных путей (пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции органов малого таза и половых органов;
- инфекции почек и осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные интраабдоминальные инфекции.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний препарат Цифран® СТ может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, тинидазолу или другим производным 5-нитроимидазола, а также к вспомогательным веществам;
- болезни крови, угнетение костномозгового кроветворения;

- органические заболевания центральной нервной системы;
- одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови;
- детский возраст (до 18 лет);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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, органические поражения головного мозга или инсульт;

- психические заболевания (депрессия, психоз);
- выраженная почечная и/или печеночная недостаточность;
- 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);
- миастения gravis;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- применение у пациентов пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Тинидазол может оказывать мутагенное и канцерогенное действие, поэтому применение препарата Цифран® СТ при беременности противопоказано.

Тинидазол и ципрофлоксацин экскретируются в грудное молоко, поэтому применение препарата Цифран® СТ в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат следует принимать после еды, запивая достаточным количеством воды. Рекомендуемая доза для взрослых: 1 таблетка 2 раза в день.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но прием препарата всегда должен продолжаться как минимум еще два дня после исчезновения симптомов болезни. Обычно продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

Таблица рекомендуемых доз препарата для больных с нарушенной функцией почек:

Клиренс креатинина	Доза
> 60 мл/мин	Коррекция дозы не требуется
30 - 60 мл/мин	300 мг + 250 мг или 600 мг + 500 мг 1 раз в 12 часов
<30 мл/мин	300 мг + 250 мг или 600 мг + 500 мг 1 раз в 24 часов

При назначении препарата пациентам пожилого возраста следует учитывать, что они могут быть более чувствительны к действию препарата вследствие замедленного метаболизма.

При гемодиализе или перитонеальном диализе препарат применяется в дозе 300 мг+250 мг или 600 мг+500 мг один раз в 24 ч, но принимать препарат следует после сеанса гемодиализа.

Побочное действие

Нежелательные реакции перечислены по частоте в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10000 и <1/1000), очень редко (<1 /10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным, включая единичные случаи).

Тинидазол

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

анорексия, сухость и неприятный вкус во рту, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны нервной системы

головная боль, головокружение, атаксия, периферическая невропатия,

судороги.

Нарушения со стороны иммунной системы

аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, ангионевротический отек).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

транзиторная лейкопения, слабость.

Ципрофлоксацин

Нечасто - микотические суперинфекции.

Редко - псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом).

Со стороны системы кроветворения

Нечасто – эозинофилия.

Редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия.

Очень редко – гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга *(угрожающее жизни).*

Со стороны имунной системы

Редко – аллергические реакции, аллергический отек /ангионевротический отек.

Очень редко - анафилактические реакции, анафилактический шок (*угрожающий жизни),* сывороточная болезнь.

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.

Психические расстройства

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 - нарушение внимания, нервозность, нарушение памяти, делирий.

Со стороны центральной 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).

Частота неизвестна – периферическая нейропатия и полинейропатия, мания (в том числе гипомания).

Со стороны органа зрения

Редко – расстройство зрения.

Очень редко – нарушение цветового восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко - шум в ушах, потеря слуха.

Очень редко - нарушения слуха.

Со стороны сердца

Редко - тахикардия.

Частота неизвестна - удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*.

Со стороны сосудов

Редко - вазодилатация, снижение артериального давления, ощущение «прилива» крови к лицу, обмороки.

Очень редко - васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко - нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто - тошнота, диарея.

Нечасто - рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, нарушения вкуса.

Очень редко - панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина.

Редко - нарушение функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный).

Очень редко - некроз тканей печени *(в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).*

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 - острый генерализованный экзентематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

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.

Нечасто - скелетно-мышечная боль (в том числе боль в конечностях, боль в спине, боль в грудной клетке).

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто - нарушение функции почек.

Редко - почечная недостаточность, гематурия,

Общие расстройства

Нечасто - болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка.

Редко - отеки, потливость (гипергидроз).

Очень редко - нарушение походки.

Лабораторные показатели

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.

Прочие

«Приливы» крови к коже лица, лихорадка, транзиторная лейкопения, темная моча.

Передозировка

Симптомы

В случае передозировки возможно обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек.

Лечение

Не существует специфического антидота, поэтому терапия при передозировке препаратом Цифран® СТ должна быть симптоматической и включать следующие мероприятия:

- вызвать рвоту или провести промывание желудка;

- прием активированного угля, магний- и кальцийсодержащих антацидов, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина;

- проводить меры по адекватной гидратации организма (инфузионная терапия);

- создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии;

- поддерживающая терапия.

С помощью гемо- или перитонеального диализа выведение ципрофлоксацина незначительно (около 10 %), но тинидазол может быть полностью выведен из организма.

Рекомендуется мониторировать функцию почек, включая pH и кислотность мочи.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тинидазол

Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (для уменьшения риска развития кровотечений дозу уменьшают на 50 %) и действие этанола (дисульфирамподобный эффект). Не рекомендуется назначать с этионамидом.

Фенобарбитал ускоряет метаболизм.

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 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 H_2-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продуктов

Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может

уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Омепразол

При сочетанном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата 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 за концентрацией 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 два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Пероральные гипогликемические средства

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

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное

применение пробенецида и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазмекрови. 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 максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») - в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в 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 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, 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 ципрофлоксацин, 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 назначении 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 применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение

короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Агомелатин

В клинических исследованиях показано, что флувоксамин, сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, приводя к 60-кратному увеличению концентрации 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

Для тинидазола

В процессе лечения следует воздерживаться от употребления этанола (возможность развития дисульфирамоподобных реакций). Вызывает темное окрашивание мочи. При терапии более 6 дней необходим контроль картины периферической крови.

Для ципрофлоксацина

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

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

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

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

Инфекции половых путей

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

Инфекции мочевыводящих путей

Устойчивость к фторхинолонам *Escherichia coli,* наиболее распространенного патогенного микроорганизма, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, варьирует в

зависимости от региона РФ. При назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Нарушения со стороны сердца

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

Гиперчувствителъностъ

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиться гиперчувствительность к препарату, в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции, вплоть до анафилактичекого 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 ципрофлоксацин 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 часов 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 кортикостероидами, 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 (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении 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 Цифран® СТ 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.

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).

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

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, агомелантин, 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 необходимо воздерживаться от вождения автомобиля и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 600 мг + 500 мг.

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ.

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

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индастриал Эреа №3, А.В. Роуд, Девас 455 001, Мадхья Прадеш, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Industrial Area No. 3, A.B. Road, Dewas 455 001, Madhya Pradesh, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу:

107023, Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, ком. 29.

Тел.: 8(495)771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС Туниева Л.С.