

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цифран®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N014412/02**Торговое название:** Цифран®**Международное непатентованное название:** ципрофлоксацин.**Химическое название:** 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты гидрохлорид, моногидрат.**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав:****Цифран® 250 мг**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активный ингредиент:

ципрофлоксацина гидрохлорид 297,07 мг,

эквивалентный ципрофлокасиону 250 мг.

Вспомогательные ингредиенты: микрокристаллическая целлюлоза 25,04 мг, кукурузный крахмал 18,31 мг, магния стеарат 3,74 мг, тальк очищенный 2,28 мг, коллоидный безводный кремний 4,68 мг, натрия крахмала гликолят 23,88 мг, вода очищенная* q.s.*Материал пленочной оболочки:* Опадрай-ОУ-S58910 белый 13,44 мг, тальк очищенный 1,22 мг, тальк очищенный q.s., вода очищенная* q.s.

*теряется в процессе производства.

Цифран® 500 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активный ингредиент:

ципрофлоксацина гидрохлорид 594,14 мг,

эквивалентный ципрофлокасиону 500 мг.

Вспомогательные ингредиенты: микрокристаллическая целлюлоза 50,08 мг, кукурузный крахмал 36,62 мг, магния стеарат 7,48 мг, тальк очищенный 4,56 мг, коллоидный безводный кремний 9,36 мг, натрия крахмала гликолят 47,76 мг, вода очищенная* q.s.

Материал пленочной оболочки: Опадрай-ОУ-S58910 белый 26,88 мг, тальк очищенный 2,44 мг, тальк очищенный q.s., вода очищенная* q.s.

*теряется в процессе производства.

Описание:

Цифран® 250 мг

Белые до почти белых, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, с выгравированной надписью «CFT» на одной стороне и «250» на другой стороне, с ромбом на обеих сторонах.

Цифран® 500 мг

Белые до почти белых, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, с выгравированной надписью «CFT» на одной стороне и «500» на другой стороне, с ромбом на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02

Фармакодинамика

Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация и синтез клеточных белков бактерий. Ципрофлоксацин действует на грамотрицательные микроорганизмы, в период покоя и деления (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибактериальным препаратам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибактериальным препаратам.

Резистентность к ципрофлоксацину развивается медленно и постепенно. При применении ципрофлоксацина не отмечалось случаев плазмидной устойчивости, которая нередко развивается при применении бета-лактамов, аминогликозидов и тетрациклинов. Бактерии, содержащие плазмиды, также высокочувствительны к ципрофлоксацину.

В ходе применения ципрофлоксацина не вырабатывается параллельная резистентность возбудителей к антибиотикам других групп: β -лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам, сульфониламидам, производным триметоприма или

нитрофурана. Поэтому ципрофлоксацин высоко эффективен против бактерий, резистентных к антибиотикам этих групп.

Ципрофлоксацин сохраняет эффективность в отношении возбудителей, устойчивых к другим ингибиторам гиразы.

Благодаря своей химической структуре ципрофлоксацин высоко эффективен в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы.

Тестирование чувствительности in-vitro

Воспроизводимые критерии исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже:

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/мл) в клинических условиях для ципрофлоксацина.

Микроорганизм	Чувствительный (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$	>1
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,5$	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Staphylococcus</i> ¹ <i>spp.</i>	≤ 1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	$<0,125$	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	$\leq 0,5$	$>0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,03$	$>0,06$
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	$\leq 0,5$	>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 офлоксацину 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 противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны

быть подтверждены при анализе колоний в референсной 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 местных инфекций.

Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/мл) и диффузионного тестирования с использованием дисков ципрофлоксацина 5 мкг.

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

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a

	$>21^b$	16-20 ^b	$<15^b$
<i>Haemophilus spp.</i>	$<1^b$	-	-
	$>21^r$	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$<0,06^d$	0,12-0,5 ^d	$>1^d$
	$>41^d$	28-40 ^d	$<27^d$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$<0,03^e$	0,06 ^e	$>1,12^e$
	$>35^ж$	33-34 ^ж	$<32^ж$
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i>	$<0,25^a$	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	$<0,5^a$	-	-

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САННВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре $35\pm 2^\circ\text{C}$ 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 24 ч.)

б. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением воздуха при температуре $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 16-18 ч.

в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с Neamophilus influenzae и Neamophilus parainfluenzae с применением бульонной тестовой среды для Neamophilus spp. (НТМ), которую ингибируют с доступом воздуха при температуре $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 20-24 ч.

г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5% CO_2 при температуре $35\pm 2^\circ\text{C}$ 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 $36\pm 2^\circ\text{C}$ (не превышающей 37°C) в 5% CO_2 в течение 20-24 ч.

е. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO₂ при 35±2°C 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 (САМНВ) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2°C 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*.

Была 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 mirabi-*

lis, *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.*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

Фармакокинетика

После перорального применения быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (преимущественно в тонком кишечнике). Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови здоровых добровольцев при пероральном приеме (до еды) 250, 500, 700 и 1000 мг препарата, достигается через 1-2 часа и составляет 1,2; 2,4; 4,3 и 5,4 мкг/мл соответственно.

Биодоступность составляет около 70-80%.

Перорально принятый ципрофлоксацин распределяется в тканях и жидкостях организма. Высокие концентрации препарата наблюдаются в желчи, легких, почках, печени, желчном пузыре, матке, семенной жидкости, тканях предстательной железы, миндалинах, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках. Концентрация препарата в этих тканях выше, чем в сыворотке. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в кости, глазную жидкость, бронхиальный секрет, слюну, кожу, мышцы, плевру, брюшину, лимфу.

Накапливающаяся концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке.

Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма. Объем распределения в организме составляет 20-30%. В спинномозговую жидкость препарат проникает в небольшом количестве, где его концентрация составляет 6-10% от таковой в сыворотки.

Степень связывания ципрофлоксацина с белками плазмы составляет 20-30%, активное вещество присутствует в плазме преимущественно в неионизированной форме.

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях. Все они обладают антибактериальной активностью.

У больных с неизменной функцией почек период выведения составляет обычно 3-5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Основной путь выведения из организма – почки (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) 50-70%. Незначительное количество выводится через желудочно-кишечный тракт (от 15 до 30%)

Примерно 1% вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях.

Показания к применению

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванные *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* и 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, принимающих 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 средств.

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

- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет. Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать 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*).
- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов.
- Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (риск выраженного снижения артериального давления, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови;
- Повышенная чувствительность к другим компонентам препарата.

С осторожностью

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт, психические заболевания (депрессия, психоз), эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судороги в анамнезе), выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомagneмии), одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP 450 1A2, (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин), заболевания сухожилий в анамнезе, связанные с приемом хинолонов, миастения gravis, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая

небольшим количеством жидкости.

Если препарат применяется натошак, 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:

Взрослые:

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза ципрофлоксацина, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2х500 мг до 2х750 мг
Инфекции мочеполовой системы: • острые, неосложнённые • цистит у женщин (до менопаузы) • осложненные • аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 2х250 мг до 2х500 мг 1х500 мг от 2х500 мг до 2х750 мг от 2х500 мг до 2х750 мг
Гонорея - экстрагенитальная - острая, неосложненная	1х500 мг
Диарея	2х500 мг
Другие инфекции (см. раздел «Показания к применению»)	2х500 мг
Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. • стрептококковая пневмония	

• рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких • инфекции костей и суставов • септицемия • перитонит В особенности при наличии <i>Pseudomonas</i>, <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	2x750 мг
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	2x500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1x500 мг

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.

Таблица 2. Рекомендуемая суточная доза ципрофлоксацина, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг у детей

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)	2x20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2x15 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) см. таблицу 1 и таблицу 2.

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

Таблица 3. Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе

1. При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл / мин / 1,73 м² (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.
2. При клиренсе креатинина 30 мл / мин / 1,73 м² 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 осуществления процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1 и 2.

Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени

Режим дозирования у детей с нарушениями функций почек и печени изучен не был.

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения:

- 1 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» (> 10), «часто» (от $> 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), «редко» (от $> 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), «очень редко» (< 10000), «частота неизвестна». Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений, и частота которых не оценивалась, обозначены «неизвестно».

Часто $> 1\%$ - $< 10\%$	Нечасто $> 0,1\%$ - $< 1\%$	Редко $> 0,01\%$ - $< 0,1\%$	Очень редко $< 0,01\%$	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания				
	Микотические суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)		
Со стороны системы кроветворения				
	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения (угрожающая жизни) Угнетение костного мозга (угрожающее жизни)	
Со стороны иммунной системы				
		Аллергические реакции Аллергический	Анафилактические реакции Анафилактический	

		отек / Ангioneвротиче- ский отек	шок (угрожающий жизни) Сывороточная бо- лезнь	
Со стороны обмена веществ и питания				
	Снижение ап- петита и ко- личества при- нимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия		
Психические расстройства				
	Психомоторная гиперактивность / ажитация	Спутанность созна- ния и дезориентация Тревожность Нарушение снови- дений (ночные кош- мары) Депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суици- дальные поступки / мысли, а также по- пытка суицида или удавшийся суицид) Галлюцинации	Психотические реак- ции (усиление пове- дения с целью само- повреждения, такое как суицидальные по- ступки / мысли, а также попытка суици- да или удавшийся су- ицид)	
Со стороны центральной нервной системы				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна	Парестезии и дизе- стезии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилеп- сии) Вертиго	Мигрень Нарушение координа- ции движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипер- тензия (мозговая псев- дотуморозная симпто- матика)	Перифериче- ская нефропа- тия и поли- нейропатия
Со стороны органа зрения				
		Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				
		Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	
Со стороны сердца				
		Тахикардия		Удлинение ин- тервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пи- руэт»)*

Со стороны сосудов				
		Вазодилатация Снижение артериального давления Ощущение «прилива» крови к лицу	Васкулит	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
Со стороны желудочно-кишечного тракта				
Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения функции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Панкреатит Некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)	
Со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей	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	Острая генерализованная пузылезная экзантема
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
Со стороны почек и мочевыводящих путей				

	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость (гипергидроз)	Нарушение походки	
Лабораторные показатели				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		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.

Передозировка:

В случае передозировки при приеме внутрь в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек. Поэтому в случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь, применение рвотных препаратов, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функции почек, включая pH и кислотность мочи.

Специфический антидот не известен. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, сделать промывание желудка, проводить обычные меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С помощью гемо- и перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное количество (менее 10%) препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременный прием ципрофлоксацина с теофиллином может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови, за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома P450, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастание риска токсического действия, связанного с теофиллином. При одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и при необходимости снизить дозу теофиллина.

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

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, 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.

Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сульфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданози-

на), 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 препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2 -рецепторов.

Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина, 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.

При сочетанном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации (C_{max}) препарата в плазме крови и уменьшение площади под кривой концентрация время (AUC).

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

При одновременном применении ципрофлоксацина и антикоагулянтов (в том числе варфарина) удлиняется время кровотечения.

При одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорина усиливается нефротоксическое действие последнего. При одновременной терапии ципрофлоксацином и циклоспорином наблюдалось кратковременное повышение концентрации креатинина плазмы крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Совместное назначение урикозурических препаратов, в том числе пробенецида замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками (до 59%) и повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови.

При одновременном назначении ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт (почечный метаболизм) метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность побочных явлений метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими сочетанную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке кро-

ви связаны снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение цiproфлоксацина и тизанидина противопоказано.

При одновременном применении с такими препаратами, как антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики, увеличивается риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с цiproфлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении цiproфлоксацина и дулоксетина. Одновременное применение ропинирола и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC ропинирола на 60% и 84%, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола во время его совместного применения с цiproфлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии. При одновременном применении клозапина и цiproфлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней возможно увеличение сывороточной концентрации клозапина и N-десметилклозапина на 29% и 31%, соответственно (необходима коррекция режима дозирования клозапина во время его совместного применения с цiproфлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии).

При одновременном применении цiproфлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение C_{max} и AUC силденафила в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск).

При одновременном применении цiproфлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема цiproфлоксацина, необходимо 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, а также непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

При одновременном применении цiproфлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид) возможно развитие гипогликемии вследствие усиления действия гипогликемических средств.

При одновременном приеме ципрофлоксацин усиливает действие непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона). Следует осуществлять регулярный контроль МНО во время и сразу после совместного применения таких препаратов.

Особые указания

При применении ципрофлоксацина повышается риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме. 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 группы IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии симптомов заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, применение ципрофлоксацина следует прекратить.

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

Было установлено, что ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных по безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), ассоциированных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и

снижать порог судорожной готовности. При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

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 центральной нервной системы, препарат следует назначать только по жизненным показаниям.

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать в суицидальные мысли и самоповреждающее поведение, такие как попытки суицида, в том числе свершившиеся. Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом врачу.

При возникновении во время лечения или после лечения ципрофлоксацином тяжелой или длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. У пациентов, особенно перенесших заболевания печени, может отмечаться холестатическая желтуха, а также временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Соблюдение соответствующего режима дозирования требуется при назначении препарата пациентам с почечной и печеночной недостаточностью.

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина могут наблюдаться аллергические реакции, редко - анафилактический шок. Прием ципрофлоксацина в этих случаях следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, 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 глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов, препарат следует применять с осторожностью. При появлении болей в сухожилиях или при проявлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить, а также исключить физические нагрузки.

В период лечения ципрофлоксацином необходимо избегать контакта с прямыми солнечными лучами, так как при приеме ципрофлоксацина могут возникнуть реакция фотосенсибилизации. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов, напоминающие солнечные ожоги).

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизирующихся данным изоферментом, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, ропинирол, оланзапин, тизанидин, дулоксетин, клозапин, т.к. увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови может вызвать соответствующие побочные эффекты.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости (при соблюдении нормального диуреза) и поддержание кислой реакции мочи.

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, следует проинформировать врача, прежде чем продолжить применение препарата.

При применении фторхинолонов отмечены случаи развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, преимущественно у пациентов пожилого возраста. Пациентам с сахарным диабетом при применении препарата необходим мониторинг уровня глюкозы.

Проведение теста при диагностике *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов, принимающих ципрофлоксацин, может приводить к ложноотрицательному результату.

Ципрофлоксацин не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, в связи с недостаточной эффективностью.

При тяжелых инфекциях, стафилококковых инфекциях и инфекциях, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:

Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска:Цифран® 250 мг

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги. Одна или десять упаковок в картонной коробке с инструкцией по применению.

Цифран® 250 мг

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и ПВХ. По одной упаковке в картонной коробке с инструкцией по применению.

Цифран® 500 мг

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и ПВХ. По одной упаковке в картонной коробке с инструкцией по применению.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 25°C, защищенным от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореган (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.,

Вилладж Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмур–173025, Химачал Прадеш, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour–173025, Himachal Pradesh, India

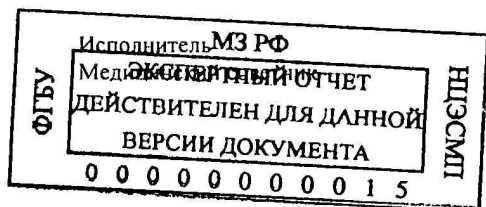
Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу: 129223, г. Москва, пр. Мира, дом. 119, стр. 537/2.

Тел.: (495)234-56-11/15, факс: (495)234-56-19

Менеджер по регистрации ЛС

Сунгатуллина Л.Ф.

А.В. Оберемков



9 5 9 0 7