ЛП-№(001752)-(РГ-RU) от 12.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципролет А, 600 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: тинидазол + ципрофлоксацин

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг тинидазола и 500 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальной формы, с разделительной риской на одной стороне и гладкие с другой.

Вид на поперечном срезе: от белого до светло-желтого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 Ципролет А может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции почек представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции 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 ч
< 30 мл/мин	300 мг + 250 мг* или 600 мг + 500 мг 1 раз в 24 ч

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.

Дети

Препарат Ципролет А противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Препарат следует принимать после еды, запивая достаточным количеством воды.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

* В этом случае следует принимать иные препараты тинидазола+ципрофлоксацина, способные обеспечить дозу 300 мг +250 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, тинидазолу или другим производным 5-нитроимидазола, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- болезни крови, угнетение костномозгового кроветворения;
- органические заболевания центральной нервной системы;
- одновременное применение с тизанидином из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел 4.5.);
- детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета);
- беременность;
- грудное вскармливание.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), женский пол]; одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе 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 у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином; у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении кортикостероидов; у пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, с заболеванием клапана сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, или регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит) (см. подраздел «Особые указания»).

Особые указания

Для тинидазола

В процессе лечения следует воздерживаться от употребления этанола (возможность развития дисульфирамоподобных реакций).

Тинидазол может вызывать окрашивание мочи.

При терапии более 6 дней необходим контроль картины периферической крови.

Для ципрофлоксацина

Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными 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 ограниченной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

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

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 (см. раздел 4.8.). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT.

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

Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел 4.5.), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT), некорректированным дисбалансом электролитов, такими как гипокалиемия или гипомагниемия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия.

Повышенная чувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиться повышенная чувствительность к препарату (см. раздел 4.8.), в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение препарата ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

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

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии таких симптомов заболеваний печени как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность в области живота, применение ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел 4.8.).

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

Тяжелая миастения

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

Тендинит и разрыв сухожилия

При первых признаках тендинита (болезненный отек, воспаление в области сустава) необходимо разгрузить пораженную конечность, избегать любой лишней физической активности и применение ципрофлоксацина следует прекратить, так как существует риск разрыва сухожилия, а также следует проконсультироваться с врачом.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда билатерально, уже в течение первых 48 ч после начала терапии. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.8.). Риск развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

тендинопатии может быть повышен у пожилых пациентов во время сильной физической нагрузки, у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами, у пациентов с почечной недостаточностью или после трансплантации солидных органов.

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

Судороги

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной активности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной активности, 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 (см. раздел 4.8.).

При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

Психические реакции

Психические реакции могут возникнуть даже после применения однократной дозы фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел 4.8.). В случае развития у пациента каких-либо побочных эффектов в отношении центральной нервной системы, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно отменить ципрофлоксацин и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациенту следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение ципрофлоксацина.

Кожные покровы

В период терапии может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и ультрафиолетовым светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, если изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги) (см. раздел 4.8.).

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 P450

Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелантин), так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Профилактика кристаллурии

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

Диагностика инфекции, обусловленной Mycobacterium spp.

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

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8.).

В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

или дополнительно:

- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);
- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные глюкокортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Очень редкие случаи длительных (продолжающихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, влияющих на различные (иногда на множество) системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психику и органы чувств), были зарегистрированы у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее имевшихся факторов риска. Прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить при появлении первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции и обратиться к врачу.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел 4.8.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тинидазол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (для уменьшения риска развития кровотечений дозу уменьшают на 50 %) и действие этанола (дисульфирамоподобный эффект).

Не рекомендуется назначать с этионамидом.

Фенобарбитал ускоряет метаболизм тинидазола.

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 и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4.).

Образование хелатных соединений

Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катион-содержащих 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 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.

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 (C_{max}) в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC).

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и, соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных нежелательных явлений, которые в очень редких случаях могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов необходимо, то рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел 4.4.).

Другие производные ксантина

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

Нестероидные противовоспалительные препараты

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

Циклоспорин

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

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии может быть обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел 4.8.).

Пробенецид

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременно терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Тизанидин

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

Дулоксетин

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

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} 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 ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина па 22 % при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина, при одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия (см. раздел 4.4.).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел 4.4.).

Силденафил

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Антагонисты витамина К

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

Агомелатин

В клинических исследованиях было показано, что флувоксамин как сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2 заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному увеличению экспозиции 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 ципрофлоксацин не должен назначаться беременным женщинам.

Тинидазол может оказывать мутагенное и канцерогенное действие, поэтому применение препарата Ципролет А при беременности противопоказано.

Лактация

Тинидазол и ципрофлоксацин экскретируются в грудное молоко, поэтому применение препарата Ципролет А в период грудного вскармливания противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Тинидазол

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).

Желудочно-кишечные нарушения

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

Транзиторная лейкопения, слабость.

Ципрофлоксацин

Инфекции и инвазии

Нечасто – микотические суперинфекции; редко – псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным летальным 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.

Эндокринные нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ).

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто – снижение аппетита и количества потребляемой 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 нарушения**

Нечасто – психомоторная гиперактивность, ажитация, редко – спутанность сознания, 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, мании, включая гипомании.

*Нарушения со стороны нервной системы**

Нечасто – головная боль, головокружение, нарушения 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 – расстройство зрения; очень редко – нарушение цветового восприятия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта**

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») (чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT).

*Нарушения со стороны сосудов***

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко – нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

Желудочно-кишечные нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – кожный зуд, сыпь, 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 Лайела (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни; частота неизвестна – острая генерализованная пустулезная экзантема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани**

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

*Общие нарушения и реакции в месте введения**

Нечасто – болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка; редко – отеки, потливость (гипергидроз); очень редко – нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные

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

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушения сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

* У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки возможно обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек.

Лечение

Не существует специфического антидота, поэтому терапия при передозировке препаратом Ципролет А должна быть симптоматической и включать следующие мероприятия:

- вызвать рвоту или провести промывание желудка;
- прием активированного угля, магний- и кальцийсодержащих антацидов, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина;
- проведение мер по адекватной гидратации организма (инфузионная терапия);
- создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии;
- проведение поддерживающей терапии.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; комбинации антибактериальных средств.

Код АТХ: J01RA11

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ципролет А – 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 том числе *B. fragilis, B. melaninogenicus*), *Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp*. и *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 микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumanii, 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., Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum,* анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тинидазол

Абсорбция – высокая, биодоступность – около 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2 ч.

Ципрофлоксацин

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

Распределение

Тинидазол

Связь с белками плазмы – 12 %. Объем распределения – 50 л. Проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту. Выделяется с грудным молоком в течение 72 ч после приема.

Ципрофлоксацин

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.

Биотрансформация

Тинидазол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных гидроксилированных производных, которые подавляют рост анаэробных микроорганизмов и могут усиливать действие тинидазола.

Ципрофлоксацин

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

Элиминация

Тинидазол

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

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 – 0,48–0,6 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3–5 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Готовая смесь для пленочной оболочки белая

Гипромеллоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Тальк

Титана диоксид

Макрогол-6000

Полисорбат-80

Сорбиновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере. По 1 блистеру в пачку картонную с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001752)-(РГ-RU)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25938
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30.01.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ципролет А доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.