

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цифран ОД, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Цифран ОД, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Цифран ОД, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг ципрофлоксацина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3), натрий (см. раздел 4.4).

Цифран ОД, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1000 мг ципрофлоксацина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Цифран ОД, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальной формы, от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, на одной из сторон таблетки пищевыми чернилами напечатано "Cifran OD 500 MG".

Вид таблетки на изломе: прессованная масса от белого до почти белого цвета.

Цифран ОД, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальной формы, от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, на одной из сторон таблетки пищевыми чернилами напечатано "Cifran OD 1000 MG".

Вид таблетки на изломе: прессованная масса от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Для взрослых пациентов:

- 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), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa* или стафилококки;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и/или осложненные инфекции 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;
- инфекции костей и суставов;
- сепсис;
- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающие иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией);
- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*);
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний ципрофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- острый синусит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

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 18 лет;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*) у детей от 5 до 18 лет (для данной лекарственной формы).

Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и околосуставные ткани.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

Взрослые

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза Цифран ОД, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 1000 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)	Частота применения
<i>Инфекции дыхательных путей</i> (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 1000 мг до 1500 мг	Каждые 24 часа
<i>Инфекции мочеполовой системы:</i> • острые, неосложнённые • цистит у женщин (до менопаузы) • осложнённые • аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 500 мг до 1000 мг 500 мг от 1000 мг до 1500 мг от 1000 мг до 1500 мг	Каждые 24 часа
<i>Гонорея</i> - экстрагенитальная, острая и неосложненная	500 мг	Каждые 24 часа
<i>Диарея</i>	1000 мг	Каждые 24 часа
<i>Другие инфекции</i> (см. раздел 4.1.)	1000 мг	Каждые 24 часа

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>	1500 мг	Каждые 24 часа
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	1000 мг	Каждые 24 часа
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	500 мг	Каждые 24 часа

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.

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) см. таблицу 1 и таблицу 3.

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

В случае пропуска дозы препарата следует принять пропущенную дозу в любое время, но не позднее чем за 6 часов до запланированного времени приема следующей дозы. Если до приема следующей дозы осталось менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует; лечение следует продолжить в соответствии с назначением приема следующей запланированной дозы. Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (после 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушением функции почек

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 1,9	максимально 1000 мг
ниже 30	>2,0	максимально 500 мг

Пациенты с нарушением функции почек, 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 нарушением функции почек, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг.

Пациенты с нарушением функции печени.

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Продолжительность лечения

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у детей от 5 до 18 лет), продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

Таблица 3. Рекомендуемая суточная доза Цифран ОД, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг у детей:

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)	40 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	30 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)

Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени

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

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Если препарат применяется натощак, активная субстанция всасывается быстрее. В этом случае препарат 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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета) по всем показаниям, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом легких (противопоказан у детей до 5 лет), а также для профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (противопоказан у детей до 5 лет);

- 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 (см. раздел 4.5.);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы (галактозы), глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как препарат содержит лактозу.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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, гипомagneмией), одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе 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; у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином; 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 атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

Особые указания

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

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

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

Препарат Цифран ОД не рекомендуется применять 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*, резистентными 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. При назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность *Escherichia coli* к фторхинолонам.

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 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.

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 препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью применять ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов I A и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел 4.5), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервал QT или развития аритмии по типу «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов (например, при гипокалиемии, гипомagneмией), а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Применение у детей

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

у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 18 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность 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 Цифран ОД 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, моча темного цвета, кожный зуд, болезненный живот - прием препарата Цифран ОД следует прекратить (см. раздел 4.8).

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

Тяжелая миастения

Пациентам с тяжелой миастенией следует применять препарат Цифран ОД с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

Тендинит и разрыв сухожилия

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

При приеме препарата Цифран ОД могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.8). Риск развития 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.

Препарат Цифран ОД следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов.

Судороги

Препарат Цифран ОД, 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 препарата Цифран ОД 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 первого применения фторхинолонов, включая препарат Цифран ОД. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершённых (см. раздел 4.8). В случае развития каких-либо побочных эффектов в отношении центральной нервной системы, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно отменить препарат Цифран ОД 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, включая препарат Цифран ОД, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Дисгликемия

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

Кожные покровы

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

Система цитохрома P450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Цифран ОД и препаратов, которые метаболизируются данными изоферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

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 проявлении

первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции и обратиться к врачу.

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 препарат Цифран ОД.

* Препарат содержит 27 мг натрия на таблетку 500 мг и 54 мг натрия на таблетку 1000 мг. Это необходимо принимать во внимание у пациентов, которые находятся на диете с контролем потребления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса I A 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, сульфата, 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 H₂-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».

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных неблагоприятных явлений; в очень редких случаях эти неблагоприятные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теofilлина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел 4.4 Цитохром P450).

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 ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоина 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 сыворотке 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 сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано (см. раздел 4.3).

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.

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 $C_{\max}$ дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

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 на 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 Цитохром P450).

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 Цитохром P450).

Силденафил

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

Золпидем

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ципрофлоксацина при беременности противопоказано.

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. В ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было.

Лактация

Применение ципрофлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано. Ципрофлоксацин экскретируется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных ципрофлоксацин не должен назначаться кормящим женщинам.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

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

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		Микотические суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения (<i>угрожающая жизни</i>) Угнетение костного мозга (<i>угрожающее жизни</i>)	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Аллергические реакции Аллергический отек / Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок	

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				(Угрожающий жизни) Сывороточная болезнь	
Нарушения со стороны эндокринной системы					Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия		Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин
Нарушения психики*		Психомоторная гиперактивность / ажитация	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	Психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки / мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)	Нарушения внимания Нервозность Нарушение памяти Делирий Мании, включая гипомании
Нарушения со стороны нервной системы*		Головная боль Головокружение Нарушение сна Нарушение вкуса	Парестезия и дизестезия Гипестезия Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	Периферическая нейропатия и полинейропатия

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения*			Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*			Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	
Нарушения со стороны сердца**			Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)***)
Нарушения со стороны сосудов**			Вазодилатация Снижение артериального давления Обморок	Васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм		Панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения функции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь Кожный зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная эксудативная эритема), в	Острая генерализованная пустулезная экзантема Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				том числе потенциально угрожающий жизни Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*		Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие нарушения и реакции в месте введения*		Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость Гипергидроз	Нарушение походки	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		Повышение МНО (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, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния (см. раздел 4.4.)

** 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.).

*** Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к удлинению интервала QT.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

- Часто – рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь;
- Нечасто – тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки;
- Редко – панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

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

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)

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

Тел.: +7 800 550-99-03

Факс: +7 (495) 698 15 73.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы:

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, 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 ципрофлоксацина (менее 10 %).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA02

Фармакодинамические эффекты

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

Механизм действия

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

Механизмы резистентности

Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций.

Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации в основном приводят к развитию клинической резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда.

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

Тестирование чувствительности *in vitro*

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

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

Микроорганизм	Чувствительный (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,5	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1	>1
<i>Staphylococcus</i> ¹ <i>ssp.</i>	≤1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	<0,125	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,03	>0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤0,5	>1

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

2. *Streptococcus pneumoniae* - дикий тип *S. pneumonide* 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/л) и диффузионного тестирования (диаметр зоны [мм]) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина.

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

Микроорганизм	Чувствитель-	Промежуточ-	Резистент-
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Haemophilus spp.</i>	<1 ^в	-	-
	>21 ^г	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^д	0,12-0,5 ^д	>1 ^д
	>41 ^д	28-40 ^д	<27 ^д
<i>Neisseria meningitides</i>	<0,03 ^е	0,06 ^е	>1,12 ^е
	>35 ^ж	33-34 ^ж	<32 ^ж
<i>Bacillus anthracis, Yersinia pestis</i>	<0,25 ^а	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	<0,5 ^а	-	-

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хин-

тона (САМНВ), 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 *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus 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 раствора агара для МИК) с применением гоноккоккового 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 % CO_2 при $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 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.*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь ципрофлоксацин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Препарат Цифран ОД обеспечивает длительное, равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом препарат принимается только один раз в день. Одна доза препарата Цифран ОД 500 мг и Цифран ОД 1000 мг способны поддерживать необходимую концентрацию ципрофлоксацина, которая в других случаях обеспечивается двукратным применением обычного ципрофлоксацина 250 мг или 500 мг соответственно.

Распределение

После введения однократной дозы максимальные концентрации в плазме (C_{max}) достигаются в течение 6 часов и составляют 1.3 ± 0.4 мкг/мл и 2.4 ± 0.7 мкг/мл для Цифран ОД 500 мг и Цифран ОД 1000 мг соответственно. Соответствующие значения площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) 8.3 ± 2.1 и 18.9 ± 4.6 мкг*мл/ч. Связывание с белками плазмы крови от 20 % до 40 %. Ципрофлоксацин хорошо проникает в ткани и жидкие среды организма, легкие, кожные покровы, жировую ткань, мышцы, хрящевую и костную ткань, предстательную железу, в слюну, секрет слизистой оболочки носовой полости и бронхов, сперму, лимфу, перитонеальную жидкость и секрет предстательной железы.

Метаболизм

Ципрофлоксацин частично метаболизируется в печени.

Выведение

Около 50 % от принятой внутрь дозы экскретируется почками в неизмененном виде и около 15 % в виде активных метаболитов. Приблизительно 20-35 % от принятой дозы выделяется кишечником. Период полувыведения ($T_{1/2}$) Цифран ОД составляет около 6.5-7.5 часов. $T_{1/2}$ может удлиняться при выраженной почечной недостаточности и у пожилых людей.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с незначительно нарушенной функцией почек, период полувыведения ципрофлоксацина может незначительно увеличиваться. В этом случае необходимо проведение коррекции режима дозирования.

Печеночная недостаточность

В предварительных исследованиях у пациентов со стабильным течением цирроза печени не отмечено каких-либо значимых изменений фармакокинетики ципрофлоксацина. Однако исследования по кинетике ципрофлоксацина у больных с острой печеночной недостаточностью не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Натрия альгинат (Keltone LVCR)

Гипромеллоза

Натрия гидрокарбонат

Кросповидон (CLM)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (200)

Тальк

Пленочная оболочка:

Опадрай 31B58910 белый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 400)

Тальк

Гипромеллоза

Чернила черные (Opacode S-1-17823 черный (шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле, изопропанол, н-бутанол, пропиленгликоль, 28 % аммиак водный, краситель железа оксид черный).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 таблеток в блистере, состоящем из алюминиевой фольги с одной стороны и алюминиевой фольги, покрытой полиамидной пленкой и пленкой из ПВХ с другой стороны; по 1 или 2 блистера в картонной пачке с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

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

India

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

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

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация,

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, ул. Электrozаводская. д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Электронная почта: Drugsafety.russia@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2023 № 16483
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Цифран ОД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>