ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИФРАН СТ

(CIFRAN CT)

Склад:

діючі речовини: ciprofloxacin, tinidazole;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить ципрофлоксацину гідрохлориду еквівалентно ципрофлоксацину 500 мг; тинідазолу 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію лаурилсульфат, тальк;

оболонка: Опадрай жовтий 31F 52949 [гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); макрогол 4000; заліза оксид жовтий (Е 172)].

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки жовтого кольору, довгастої форми, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування.

Комбіновані антибактеріальні засоби. Фторхінолони у комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Код АТХ J01R A04.

Фармакологічні властивості.

Лікарський засіб є комбінацією двох відомих антибактеріальних засобів – ципрофлоксацину і тинідазолу.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, який відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, необхідній для нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат чинить швидку та виражену бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Виявляє високу ефективність майже щодо всіх грамнегативних і грампозитивних збудників. До ципрофлоксацину чутливі *Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.,*

Hafnia spp., Edwardsiella spp., Proteus (як індолпозитивні, так і індолнегативні штами), Morganella spp., Providencia spp., Yersinia, Vibrio spp., Aeromonas spp., Plesiomonas, Pasteurela, Haemophillus, Campylobacter spp., Pseudomonas spp. (у тому числі Pseudomonas aeruginosa), Legionella, Moraxella spp., Branhamella spp., Acinetobacter spp., Brucella spp., Staphylococcus spp., Listeria spp., Corinebacterium, Chlamidia, а також плазмідні форми бактерій.

Як показано у дослідженнях in vitro, а також при застосуванні сурогатного маркера, ципрофлоксацин активний проти *Bacillus antracis*.

Різну чутливість виявляють *Neisseria spp., Gardnerella spp., Flavobacterium spp., Alcaligenes spp., Streptococcus agalactiae, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Mycoplasma hominis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum.*

Анаеробні коки *(Peptococcus, Peptostreptococcus)* помірно чутливі до ципрофлоксацину, а *Bacteroides* – стійкий. Цифран СТ ефективний відносно бактерій, які виробляють бета-лактамази. Препарат виявляє активність також стосовно мікроорганізмів, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. У деяких випадках Цифран СТ активний стосовно штамів мікроорганізмів, резистентних до інших препаратів групи фторхінолонів. Проте слід мати на увазі, що між різними фторхінолонами існує перехресна резистентність. Як правило, резистентні до препарату *Enterococcus faecium,*

Ureaplasma urealiticum, Nocardia asteroides, Treponema pallidum. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово («багатоступеневий» тип).

Поширеність резистентних штамів може змінюватися залежно від географічного регіону і, крім того, змінюватися з часом. Бажано використовувати місцеву інформацію чутливості мікроорганізмів до ципрофлоксацину, особливо у випадках лікування тяжких інфекцій. Надана інформація дозволяє отримати лише приблизні показники чутливості і резистентності тих або інших мікроорганізмів до ципрофлоксацину.

Тинідазол є похідною 5-нітроімідазолу із заміщеним імідазоловим компонентом, активною щодо анаеробних бактерій і найпростіших. Механізм дії тинідазолу на анаеробні бактерії та найпростіші пов’язують з проникненням препарату у клітини мікроорганізмів та з ушкодженням ДНК чи пригніченням її синтезу.

Тинідазол є активним як щодо найпростіших, так і облігатних анаеробних бактерій.

Найпростіші мікроорганізми, чутливі до тинідазолу, включають *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica ma Giardia lamblia.*

Тинідазол є активним щодо *Gardnerella vaginalis* та більшості анаеробних бактерій, включаючи *Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., ma Veillonella spp.*

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із дванадцятипалої кишки та верхнього відділу тонкої кишки.

Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 60–20 хвилин. Біодоступність

препарату становить близько 70–80 %. Об’єм розподілу у стані стійкої рівноваги 2–3 л/кг. Оскільки зв’язування ципрофлоксацину з білками незначне (20–30 %), а речовина знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі, майже вся кількість введеного препарату може вільно дифундувати в екстравазальний простір. У зв’язку з цим концентрації ципрофлоксацину в деяких рідинах і тканинах організму можуть у багато разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові (зокрема відзначається висока концентрація в жовчі). Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (близько 45 % – у незміненому вигляді, близько 11 % – у вигляді метаболітів). Через кишечник виділяється решта дози (близько 20 % – у незмінному вигляді, приблизно 5–6 % – у вигляді метаболітів). Нирковий кліренс становить 3–5 мл/хв/кг, загальний кліренс – 8–10 мл/хв/кг. Період напіввиведення становить 3–5 годин. У зв’язку з тим, що препарат виводиться різними шляхами, збільшення періоду напіввиведення спостерігається лише при значному порушенні функції нирок (можливе збільшення цього показника до 12 годин).

Тинідазол швидко та повністю всмоктується при застосуванні внутрішньо.

У дослідженнях здорових добровольців, які приймали тинідазол у дозі 2 г внутрішньо, концентрація у сироватці крові досягала піка у 40–51 мкг/мл протягом 2 годин і знижувалась до 11–19 мкг/мл через 24 години.

Рівні у плазмі крові знижувалися повільно; тинідазол виявляли у плазмі крові (у концентрації до 1 мкг/мл) через 72 години після застосування внутрішньо. Період напіввиведення тинідазолу з плазми становить 12–14 годин.

Тинідазол активно розподіляється по всіх тканинах організму і проникає через гематоенцефалічний бар’єр. Він виявляється у всіх тканинах у терапевтично ефективних концентраціях. Уявний об’єм розподілу становить приблизно 50 л. Майже 12 % тинідазолу у плазмі крові зв’язано з білками.

Тинідазол виводиться печінкою та нирками. Дослідження здорових добровольців показали, що протягом 5 днів 60–65 % дози, яку було введено, виводиться нирками, причому 20–25 % виводяться у незміненому вигляді. Приблизно 5 % дози виводиться з випорожненнями.

Дослідження хворих з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 22 мл/хв) свідчать, що фармакокінетика тинідазолу у таких пацієнтів суттєво не змінюється.

Комбінація ципрофлоксацину з тинідазолом не впливає на фармакокінетику цих діючих речовин.

Комбінація ципрофлоксацину і тинідазолу посилює антибактеріальну дію препарату і значно розширює спектр дії на мікроорганізми. Цифран СТ ефективний відносно аеробно-анаеробних інфекцій, а також змішаних протозойно-бактеріальних інфекцій.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування змішаних інфекцій, викликаних чутливими анаеробними і аеробними мікроорганізмами: хронічний синусит, абсцес легень, емпієма, внутрішньочеревинні інфекції, запальні гінекологічні захворювання, післяопераційні інфекції при можливій присутності аеробних і анаеробних бактерій, хронічний остеомієліт, інфекції шкіри і м’яких тканин, виразки на «діабетичній стопі», пролежні, інфекції ротової порожнини (включаючи періодонтит і періостит).

Лікування діареї або дизентерії амебної або змішаної (амебної і бактеріальної) етіології.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших фторхінолонів, підвищена чутливість до тинідазолу або до інших похідних 5-нітроімідазолу, а також до будь-якого компонента препарату.

Одночасне застосування з тизанідином.

Органічні неврологічні порушення, захворювання крові (або такі в анамнезі), період вагітності або годування груддю, дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні Цифрану СТ та антиаритмічних препаратів класу Ia або III, макролідів, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних засобів, оскільки ципрофлоксацин може посилювати пролонгацію інтервалу QT.

Одночасне застосування препаратів ципрофлоксацину з препаратами заліза, фосфат-зв'язуючими полімерами (наприклад севеламер), сукралфатом та антацидними засобами, які містять магній, алюміній, кальцій, і препаратами з великою буферною ємністю (наприклад антиретровірусні) знижує інтенсивність всмоктування ципрофлоксацину. У зв'язку з цим Цифран СТ слід призначати за 1–2 години до або через 4 години після прийому зазначених препаратів. Вказане обмеження не стосується класу блокаторів H_2-рецепторів.

Кальцій у складі харчових продуктів незначною мірою впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватись.

При сумісному застосуванні ципрофлоксацину та омепразолу може відзначатися незначне зниження максимальної концентрації препарату у плазмі крові і зменшення площі під кривою «концентрація – час».

Сумісне застосування Цифрану СТ та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних ефектів. У поодиноких випадках такі побічні ефекти можуть мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну у сироватці крові та адекватно знижувати його дозу.

Після одночасного застосування Цифрану СТ та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомлялося про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові.

Комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (виключаючи ацетилсаліцилову кислоту) може провокувати судоми.

При одночасному застосуванні Цифрану СТ та циклоспорину в окремих випадках спостерігалося підвищення концентрації сироваткового креатиніну, тому таким пацієнтам

необхідний частий контроль цього показника (двічі на тиждень).

При одночасному застосуванні Цифрану СТ та антагоніста вітаміну К може посилюватися антикоагулянтна дія ципрофлоксацину. Ризик може варіюватися залежно від інфекції, віку, загального стану хворого, тому складно оцінити точний вплив ципрофлоксацину на підвищення значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Слід здійснювати частий контроль МНВ під час і одразу після сумісного застосування Цифрану СТ та антагоніста вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флуїндіону).

Унаслідок взаємодії ципрофлоксацину та глібенкламіду можливе підсилення дії останнього, що виявляється гіпоглікемією.

Сумісне застосування Цифрану СТ та пробенециду супроводжується підвищенням концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може супроводжуватися підвищенням концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому збільшується ймовірність виникнення побічних явищ, спричинених метотрексатом. Не рекомендується одночасне призначення ципрофлоксацину та метотрексату.

Метоклопрамід прискорює абсорбцію ципрофлоксацину, внаслідок чого скорочується період досягнення максимальної концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові (на біодоступність останнього це не впливає).

У клінічному дослідженні за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} – у 7 разів, діапазону – у 4–21 раз; збільшення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) – у 10 разів, діапазон: 6–24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові пов’язані гіпотензивні та седативні побічні явища. Таким чином, одночасне застосування ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане.

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ізоензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до збільшення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксацином, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину.

Ципрофлоксацин можна застосовувати у комбінаціях з азлоциліном і цефтазидином при інфекціях, спричинених *Pseudomonas*; з мезлоциліном, азлоциліном та іншими ефективними бета-лактамними антибіотиками – при стрептококових інфекціях; з ізоксазолпеніцилінами, ванкоміцином – при стафілококових інфекціях; з метронідазолом, кліндаміцином – при анаеробних інфекціях.

Урикозуричні препарати (алопуринол) сприяють уповільненню елімінації ципрофлоксацину на 50 % і збільшенню його концентрації у плазмі крові.

Одночасне застосовування ропініролу з ципрофлоксацином, помірним інгібітором ізоензиму CYP450 1A2, призводить до збільшення AUC і C_{max} ропініролу на 60 % та 84 % відповідно.

Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час і одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином.

Одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн та ципрофлоксацину гідрохлориду, помірного інгібітору ізоензиму CYP450 1A2, зменшує кліренс лідокаїну, введеного внутрішньовенно, на 22 %. Хоча лікування з лідокаїном добре переносилося, після одночасного застосування з ципрофлоксацином може спостерігатися певна взаємодія, що може супроводжуватися побічними реакціями.

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 % відповідно. Клінічний нагляд та відповідне корегування дози клозапіну рекомендується здійснювати під час і одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження за участю здорових добровольців показали підвищення C_{max} та AUC силденафілу приблизно вдвічі після перорального застосування 50 мг одночасно з 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід з обережністю призначати одночасне застосування ципрофлоксацину із силденафілом, ретельно зважуючи ризик і користь.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну, тому рекомендується моніторинг рівнів препарату.

Одночасне вживання алкоголю та застосування Цифрану СТ (через наявність тинідазолу) може спричинити дисульфірамоподібну реакцію, тому алкоголь необхідно виключити.

Антикоагулянти: препарати подібної хімічної структури можуть посилювати ефект пероральних антикоагулянтів. Слід постійно контролювати показники протромбінового часу та зважати на можливість корекції дози антикоагулянта.

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що флувоксамін як сильний інгібітор ізоферменту CYP450 1A2 помітно інгібує метаболізм агомелатіну, що приводить до 60-кратного збільшення кількості агомелатину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, подібні ефекти можна очікувати при одночасному введенні.

Одночасне застосування золпідему та ципрофлоксацину може збільшити рівень золпідему у крові, і тому не рекомендується.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів ципрофлоксацином слід починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику.

Хворим на епілепсію з нападами судом в анамнезі, із судинними захворюваннями та органічними ураженнями мозку, у зв’язку з небезпекою розвитку побічних реакцій з боку центральної нервової системи Цифран СТ слід призначати лише за життєвими показаннями. При виникненні під час або після лікування препаратом тяжких або тривалих проносів слід виключити можливість розвитку псевдомембранозного коліту, який потребує негайної відміни препарату і призначення відповідної терапії.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму, а іноді на декілька систем одразу (опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та звернутися за консультацією до лікаря.

Інфекції статевих шляхів.

Якщо підозрюється або відомо, що інфекції статевих шляхів спричинені резистентними до фторхінолонів мікроорганізмами, особливо важливо отримати інформацію про ступінь резистентності до ципрофлоксацину та тинідазолу і підтвердити чутливість до препарату на основі результатів лабораторних досліджень.

Інфекції сечового тракту.

У країнах Європейського Союзу спостерігається різна резистентність до фторхінолонів з боку *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника, що спричиняє інфекції сечовивідних шляхів. Під час призначення терапії лікарям рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину таким пацієнтам, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає потенційний ризик. У такому разі слід спостерігати за можливою появою гемолізу.

Резистентність.

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з клінічно визначеною суперінфекцією або без такої. Існує певний ризик виділення ципрофлоксацинорезистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus і Pseudomonas.*

Метотрексат.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення серцевої діяльності.

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, в тому числі ципрофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

· при спадковому синдромі подовження інтервалу QT;

· у випадку одночасного застосування препаратів, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);

· при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);

· у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть виявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QTc. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти та регургітації аортального і мітрального клапанів після прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку.

Відомо про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів в анамнезі, пацієнтам із діагнозом аневризма аорти та/або розшарування аорти чи із захворюванням серцевого клапана, а також при наявності факторів ризику, а саме:

- фактори ризику як аневризми та розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або у спині пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися по медичну допомогу у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Дизглікемія.

Як і при застосуванні інших хінолонів, порушення рівня глюкози, як гіпоглікемія так і гіперглікемія, виникали у хворих на діабет, які отримували пероральні препарати для лікування цукрового діабету (наприклад глібенкламід), чи інсулін. Частіше такі реакції виникали у пацієнтів літнього віку. Були зафіксовані випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується проводити ретельний контроль рівня глюкози крові у всіх хворих на діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Травний тракт.

Виникнення протягом і після лікування тяжкої і стійкої діареї може бути проявом тяжкого шлунково-кишкового захворювання (наприклад псевдомембранозного коліту, що загрожує життю), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом препарату необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії. Препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Може спостерігатися минуще збільшення активності трансаміназ, лужної фосфатази або холестатична жовтяниця, особливо у пацієнтів із захворюванням печінки в анамнезі.

Нирки та сечовидільна система.

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану із застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться переважно у незміненій формі нирками, для пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно корегувати дозу, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози», щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

Гепатобіліарна система.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожує життю пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи будь-яких симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки) лікування слід припинити.

Нервова система.

Хворим на епілепсію і пацієнтам, які мають в анамнезі порушення функції центральної нервової системи (наприклад зниження судомного порога, судоми, зниження кровообігу в судинах мозку, органічні ушкодження мозку та інсульт), можна застосовувати препарат, лише якщо очікувана користь переважає над можливим ризиком. У деяких випадках побічні реакції з боку центральної нервової системи спостерігаються уже після першого прийому препарату. У поодиноких випадках можуть прогресувати депресія або психоз. У таких випадках прийом препарату необхідно припинити.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які застосовують препарат, необхідно поінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Тинідазол у складі Цифрану СТ інколи спричиняв різні неврологічні порушення, такі як запаморочення, атаксії, периферичні нейропатії, і лише зрідка – судоми. У разі появи будь-яких неврологічних порушень препарат слід відмінити.

Підвищена чутливість до препарату.

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції спостерігаються вже після першого прийому препарату. Вкрай рідко можуть проявлятися анафілактичні/анафілактоїдні реакції, аж до шоку, що загрожує життю пацієнта. У деяких випадках вони спостерігаються уже після першого прийому ципрофлоксацину. У такому разі прийом препарату необхідно призупинити і негайно провести медикаментозне лікування.

Кістково-м'язова система.

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль або розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Однак у рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме у разі неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт і розрив сухожилля

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль або розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Розлади зору

Якщо спостерігається послаблення зору або будь-який вплив на очі, необхідно проконсультуватися з лікарем.

Шкіра.

Ципрофлоксацин спричиняє виникнення реакцій фоточутливості. Пацієнтам, які приймають препарат, необхідно уникати інтенсивного ультрафіолетового опромінення. При виникненні реакцій фоточутливості (наприклад подібних до сонячних опіків) терапію препаратом необхідно припинити.

Цитохром Р 450.

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ензимів 1А2 цитохрому Р450. Слід

дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, що метаболізуються цими ензимами, таких як теофілін, метилксантин, кофеїн, дулоксетин, клозапін та інші, бо збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові може викликати специфічні побічні ефекти. Під час лікування та щонайменше протягом 72 годин після лікування Цифраном СТ (через наявність тинідазолу) слід уникати вживання алкогольних напоїв, враховуючи можливість антабусоподібної реакції (припливи, колікоподібний біль у животі, тахікардія).

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium spp*. шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибно негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Упродовж лікування препаратом можливі зміни деяких лабораторних показників: поява осаду в сечі; тимчасове підвищення концентрації сечовини, креатиніну, білірубіну, печінкових трансаміназ у сироватці крові; в окремих випадках – гіперглікемія, кристалурія або гематурія, зміна показників протромбіну. У хворих із порушеннями функції печінки та/або нирок рекомендується контролювати концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

Не рекомендовано застосувати препарат пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактози Лаппа чи мальабсорбцію глюкозо-галактози.

Слід уникати одночасного прийому таблеток і молочних або збагачених кальцієм продуктів (наприклад молоко, йогурт, соки з підвищеним вмістом кальцію). Решта продуктів із вмістом кальцію не впливають на всмоктування ципрофлоксацину.

Препарат не показаний для лікування гострого тонзиліту (тонзилярної ангіни).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Цифран СТ не можна призначати вагітним і жінкам, які годують груддю.

Зважаючи на дані випробувань на тваринах, не можна повністю виключити ймовірність пошкодження суглобних хрящів у новонароджених, тоді як можливість тератогенних ефектів (мальформацій) не підтверджена.

Тинідазол проникає у грудне молоко, де його виявляють протягом щонайменше 72 годин після застосування. Жінкам не слід годувати груддю під час застосування препарату та протягом принаймні 3 днів після відміни препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам, які приймають Цифран СТ, слід утримуватися від діяльності, що потребує підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій, а також від керування транспортними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Цифран СТ приймати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю води. Режим дозування і тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від локалізації, ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу, а також чутливості збудників захворювання.

Дорослим рекомендується 1 таблетка 2 рази на добу.

Максимальна добова доза становить 2 таблетки Цифрану СТ.

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу залежно від тяжкістю інфекції та кліренсу креатиніну пацієнта. Для хворих з кліренсом креатиніну від 31 до 60 мл/хв максимальна добова доза препарату повинна становити 2 таблетки на добу, для хворих з кліренсом креатиніну 30 мл/хв або менше – 1 таблетка на добу.

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та бактеріологічного профілю.

Курс лікування при гострих неускладнених інфекціях – від 1 до 7 днів, при лікуванні ускладнених та хронічних рецидивуючих інфекцій – 10–14 днів. При інфекціях, спричинених стрептококами, лікування слід продовжити як мінімум 10 днів для уникнення ризику розвитку ускладнень надалі. При інфекціях, спричинених *Chlamydia*, курс лікування також має тривати щонайменше 10 днів. При остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців. У хворих зі зниженим імунітетом лікування слід проводити протягом усього періоду нейтропенії. Прийом Цифрану СТ необхідно продовжувати протягом 2 діб після зникнення симптомів захворювання.

Діти.

Не застосовувати дітям.

Передозування.

Унаслідок передозування при пероральному застосуванні ципрофлоксацину у деяких випадках відзначалась оборотна токсична дія на паренхіму нирок. Тому у випадку передозування, крім проведення звичайних заходів (промивання шлунка, застосування засобів, які спричиняють блювання, введення великої кількості рідини, створення кислої реакції сечі), рекомендується також контролювати стан функцій нирок та приймати антациди, що містять магній та кальцій, які знижують абсорбцію ципрофлоксацину. За допомогою гемодіалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (< 10 %).

Специфічний антидот невідомий.

Повідомлялося про несерйозні випадки передозування у пацієнтів, які застосовували тинідазол, але вони не дають повної картини про симптоми передозування.

Специфічного антидоту для лікування передозування тинідазолу не існує. Лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Корисним може бути промивання шлунка. Тинідазол легко видаляється під час гемодіалізу.

Побічні реакції.

Спричинені ципрофлоксацином.

Інфекції та інвазії:

кандидоз – нечасто;

антибіотикоасоційований коліт – рідко, дуже рідко – з летальним наслідком.

З боку кровотворної і лімфатичної систем:

еозинофілія – нечасто;

лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз – рідко;

гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю), пригнічення кісткового мозку (що загрожує життю) – дуже рідко.

З боку імунної системи:

алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк – рідко;

анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок (що загрожує життю) і реакції, подібні до сироваткової хвороби – дуже рідко.

Психічні розлади:*

психомоторна збудливість/тривожність – нечасто;

сплутаність свідомості і дезорієнтація, неспокій, підвищена сонливість, депресія (що може призводити до виникнення суїцидальних думок та поведінки), галюцинації – рідко;

психози – дуже рідко.

Манія, включаючи гіпоманію – частота не встановлена.

З боку нервової системи:*

головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку – нечасто;

парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми, вертиго – рідко;

мігрень, порушення координації, порушення нюху, гіперестезія і внутрішньочерепна гіпертензія – дуже рідко;

периферична нейропатія та полінейропатія – частота невідома.

З боку органів зору:*

порушення зору (наприклад диплопія, візуальні аномалії, хроматопсія) – рідко;

порушення сприйняття кольорів – дуже рідко.

З боку органів чуття і лабіринтні розлади:*

дзвін у вухах, глухота – рідко;

порушення слуху – дуже рідко.

*З боку серцево-судинної системи***:*

тахікардія – рідко;

вазодилатація, зниження артеріального тиску, непритомність – рідко;

васкуліти – дуже рідко;

подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія – частота невідома.

З боку системи дихання:

диспное (включаючи астматичні стани) – рідко.

З боку шлунково-кишкового тракту:

анорексія – нечасто;

нудота, діарея – часто;

блювання, гіркота у роті, біль в епігастрії, диспептичні розлади, метеоризм, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко – з летальним наслідком) – нечасто;

панкреатит – дуже рідко.

З боку ендокринної системи: гіперглікемія, гіпоглікемія (випадки гіпоглікемічної коми);

синдром порушення секреції антидіуретичного гормону;

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

транзиторне підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія – нечасто;

порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний) – рідко;

некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю) – дуже рідко.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

висипи (петехіальні, макульозні, уртикарні тощо), свербіж, кропив’янка – нечасто;

реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирів – рідко;

петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз – дуже рідко.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами – частота не встановлена.

З боку скелетно-м’язової системи і сполучної тканини:*

артралгії – нечасто;

міалгії, артрити, підвищення м’язового тонусу і судоми – рідко;

м’язова слабкість, тендиніти, розриви сухожиль (переважно ахіллових), загострення симптомів міастенії – дуже рідко.

З боку сечовидільної системи:

порушення функції нирок – нечасто;

тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, гематурія, кристалурія – рідко.

З боку організму в цілому:

неспецифічний больовий синдром, загальне нездужання, слабкість, гарячка – нечасто;

набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз) – рідко;

порушення ходи – дуже рідко.

Відхилення лабораторних показників:

підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза), порушення функції печінки, підвищення рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові – нечасто;

зміна показників протромбіну – рідко;

підвищення рівнів амілази і ліпази – дуже рідко.

*Ці реакції фіксувалися під час постмаркетингового періоду і спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші: псевдопухлини мозку.

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня лужної фосфатази крові; рідко – відхилення від норми рівня протромбіну, підвищені активності амілази, *частота невідома* – підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у пацієнтів, які отримували антагоністи вітаміну К.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, реєструвалися тривалі (протягом кількох місяців або років) інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які вражали різні системи організму, зокрема органи чуття. Серед таких реакцій — тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія із супутньою парестезією, депресія, втома, тривога, панічні атаки, суїцидальні думки, невралгії, порушення концентрації уваги, порушення пам’яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та нюху.

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, спостерігалися випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), а також

регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Спричинені тинідазолом.

Побічні реакції, про які повідомляли, як правило, виникали нечасто, були легкими та минали самостійно.

З боку системи крові та лімфатичної системи: транзиторна лейкопенія.

З боку нервової системи: атаксія, судоми (рідко), запаморочення, головний біль, гіпестезія, парестезія, периферична нейропатія, порушення чутливості, вертиго, металевий присмак у роті, припливи крові.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, відчуття гіркоти в роті, анорексія, діарея, наліт на язиці, глосит, нудота, стоматит, блювання.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини: реакції гіперчутливості, іноді тяжкі, спостерігаються рідко та проявляються у формі висипань на шкірі (петехіальних, макульозних, уртикарних), свербежу, гіперемії, кропив'янки та ангіоневротичного набряку.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: забарвлення сечі у темний колір.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату: підвищення температури тіла, підвищена втомлюваність.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС у сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед.

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія

Industrial Area 3, Dewas, 455001, India