МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N014995/01- 170519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цифран®ОД

наименование лекарственного препарата

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 1000 мг

лекарственная форма, дозировка

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения изменения "___"_____170519_____20___г.

Старая редакция:	Новая редакция:
Фармакологические свойства: **Фармакодинамика** Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация и синтез клеточных белков бактерий. Ципрофлоксацин действует на грамотрицательные микроорганизмы, в период покоя и деления (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной	**Фармакологические свойства:** **Фармакодинамика** 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 (топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Старая редакция:	Новая редакция:
выработки устойчивости к другим антибактериальным препаратам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибактериальным препаратам. Резистентность к ципрофлоксацину развивается медленно и постепенно. При применении ципрофлоксацина не отмечалось случаев плазмидной устойчивости, которая нередко развивается при применении бета-лактамных антибиотиков, аминогликозидов и тетрациклинов. Бактерии, содержащие плазмиды, также высокочувствительны к ципрофлоксацину. В ходе применения ципрофлоксацина не вырабатывается параллельная резистентность возбудителей к антибиотикам других групп: β-лактамным антибиотикам, аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам, сульфаниламидам, производным триметоприма или нитрофурана. Поэтому ципрофлоксацин высоко эффективен против бактерий, резистентных к антибиотикам этих групп. Ципрофлоксацин сохраняет эффективность в отношении возбудителей, устойчивых к другим ингибиторам гиразы. Благодаря своей химической структуре ципрофлоксацин высоко эффективен в от-	***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 концен-

Старая редакция:

ношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы.

Тестирование чувствительности in-vitro

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

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

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

1. Staphylococcus spp. – пограничные

Новая редакция:

трация (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)
Enterobacteriaceae	≤0,5	>1
Pseudomonas spp.	≤0,5	>1
Acinetobacter spp.	≤1	>1
Staphylococcus[1] *ssp.*	≤1	>1
Streptococcus pneumoniae[2]	<0,125	>2
Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis[3]	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,03	>0,06
Neisseria meningitides	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов[4]	≤0,5	>1

Старая редакция:	Новая редакция:
значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией. 2. *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип S. pneumoniae не считается чувствительным к ципрофлоксацину и офлоксацину и таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью. 3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. Haemophilus spp./Moraxella spp.- возможно выявление штаммов Haemophilus influenzae с низкой чувствительностью к фторхиноло-	1. *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией. 2. *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и офлоксацину и таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью. 3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./Moraxella spp.*- возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой

Старая редакция:	Новая редакция:
нам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных H. Influenzae, нет. 4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении местных инфекций. Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/мл) и диффузионного тестирования с использованием дисков ципрофлоксацина 5 мкг.	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 серьезных инфекций. Данные Института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/л) и диффузионного тестирования с использованием дисков ци-

Старая редакция:

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

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

а. Этот воспроизводимый стандарт приме-

Новая редакция:

профлоксацина 5 мкг.

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

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

Старая редакция:	Новая редакция:
ним только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2°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.)	**а.** Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2°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±2°C в течение 16-18 ч.	**б.** Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением воздуха при температуре 35±2°C в течение 16-18 ч.
в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с Heamophilus influenzae и Heamophilus parainfluenzae с применением бульонной тестовой среды для Heamophilus spp. (HTM), которую ингибируют с доступом воздуха при температуре 35±2°C в течение 20-24 ч.	**в.** Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Heamophilus influenzae* и *Heamophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Heamophilus spp.* (HTM), которую ингибируют с доступом воздуха при температуре 35±2°C в течение 20-24 ч.
г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением HTM, которую инкубируют в 5% CO_2 при температуре 35±2°C в течение 16-18 ч.	**г.** Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением HTM, которую инкубируют в 5% CO_2 при температуре 35±2°C в течение 16-18 ч.
д. Этот воспроизводимый стандарт приме-	

Старая редакция:	Новая редакция:
ним только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36±2°С (не превышающей 37°С) 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 (CAMHB) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при 35±2°С 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 (CAMHB) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2°С 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 рези-	**д.** Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствора агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36±2°С (не превышающей 37°С) 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 (CAMHB) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при 35±2°С 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 (CAMHB) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2°С 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.

Старая редакция:	Новая редакция:
стентности 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: <u>Аэробные грамположительные микроорганизмы:</u> *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus spp.* <u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> *Aeromonas spp., Moraxella catarrhalis, Brucella spp., Neisseria meningitidis, Citrobacter koseri, Pasteurella spp., Francisella tularensi, Salmonella spp., Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilius influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.* <u>Анаэробные микроорганизмы:</u> *Mobiluncus spp.* <u>Другие микроорганизмы:</u> *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.* Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumann, Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freun-*	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: <u>Аэробные грамположительные микроорганизмы:</u> *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus spp.* <u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> *Aeromonas spp., Moraxella catarrhalis, Brucella spp., Neisseria meningitidis, Citrobacter koseri, Pasteurella spp., Francisella tularensi, Salmonella spp., Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilius influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.* <u>Анаэробные микроорганизмы:</u> *Mobiluncus spp.* <u>Другие микроорганизмы:</u> *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.* Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepa-*

Старая редакция:	Новая редакция:
dii, Enterococcus faecalis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii,. Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes. Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp.,Propionibacterium acnes*).	*cia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterococcus faecalis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes.* Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp.,Propionibacterium acnes*).
Фармакокинетика *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	**Фармакокинетика** *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

Старая редакция:	Новая редакция:
применением обычного ципрофлоксацина 250 мг или 500 мг соответственно. *Распределение* После введения однократной дозы максимальные концентрации в плазме (Cmax) 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 AUCo-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 недостаточно-	применением обычного ципрофлоксацина 250 мг или 500 мг соответственно. *Распределение* После введения однократной дозы максимальные концентрации в плазме (Cmax) 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 (AUCo-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 недостаточно-

Старая редакция:	Новая редакция:
сти и у пожилых людей. Особые группы пациентов *При нарушенной функции почек* У пациентов с незначительно нарушенной функцией почек, период полувыведения ципрофлоксацина может незначительно увеличиваться. В этом случае необходимо проведение коррекции режима дозирования (См. «Способ применения и дозы»). *При нарушенной функции печени* 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.	сти и у пожилых людей. Особые группы пациентов *При нарушенной функции почек* У пациентов с незначительно нарушенной функцией почек, период полувыведения ципрофлоксацина может незначительно увеличиваться. В этом случае необходимо проведение коррекции режима дозирования (См. «Способ применения и дозы»). *При нарушенной функции печени* 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.
Показания к применению: Бактериальные инфекции (неосложненные и осложненные), вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами: ***Взрослые*** – Инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванные: Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa., Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp. и стафилококками, – инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно	**Показания к применению:** Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами. ***Для взрослых пациентов:*** – инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *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

Старая редакция:	Новая редакция:
если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая Pseudomonas и микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa или стафилококки,* – инфекции глаз. – инфекции почек и/или мочевыводящих путей, – инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит. – инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит). – инфекции кожи и мягких тканей, – сепсис. – инфекции и профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающих иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией). – селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом. – профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus Anthracis*). – Профилактика инвазивных инфекций, вызванных Neisseria meningitides, Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.	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:

Старая редакция:	Новая редакция:
Дети – лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет. – профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).	– 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 17 лет; – профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*) от 3 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.

Старая редакция:

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: «очень часто» (> 10), «часто» (от >1/100 до <1/10), «нечасто» (от >1/1000 до <1/100), «редко» (от >1/10 000 до <1/1000), «очень редко» (< 10000), «частота неизвестна». Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений, и частота которых не оценивалась, обозначены «неизвестно».

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

Новая редакция:

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: «очень часто» (≥ 10), «часто» (от ≥1/100 до <1/10), «нечасто» (от ≥1/1000 до <1/100), «редко» (от ≥1/10 000 до <1/1000), «очень редко» (≤ 10000), «частота неизвестна».

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

Часто ≥1% - <10 %	**Нечасто** ≥0,1%- <1%	**Редко** ≥0,01% - <0,1%	**Очень редко** <0,01%	**Частота неизвестна**
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ				
	Микотические суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)		
СО СТОРОНЫ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ				
	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения *(угрожающая жизни)* Угнетение костного мозга *(угрожающее жизни)*	
СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ				

Старая редакция:					Новая редакция:				
		Аллергические реакции Аллергический отек / Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (*угрожающий жизни*) Сывороточная болезнь				Аллергические реакции Аллергический отек / Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (*угрожающий жизни*) Сывороточная болезнь	
Со стороны обмена веществ и питания					**СО СТОРОНЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЯ**				
	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия				Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия		Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.
Психические расстройства					**ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**				
	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 само повреждения, такое как суицидальные поступки / мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)			Психомоторная гиперактивность / ажитация	Спутанность сознания и дезориентация Тревожность Нарушение сновидений (ночные кошмары) Депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое	Психотические реакции (усиление поведения с целью само повреждения, такое как суицидальные поступки / мысли, а также попытка суицида или	Нарушения внимания Нервозность Нарушение памяти Делирий
СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ									

Старая редакция:					Новая редакция:				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	Периферическая нефропатия и полинейропатия			как суицидальные поступки / мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид) Галлюцинации	удавшийся суицид)	
Со стороны органа зрения					**СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**				
		Расстройства зрения	Нарушение цветового			Головная боль Головокружение Нарушение сна Нарушение вкуса	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	Периферическая нефропатия и полинейропатия
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					**СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ**				
		Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха				Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
Со стороны сердца					**СО СТОРОНЫ ОРГАНА СЛУХА И ЛАБИРИНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ**				
		Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*			Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	
Со стороны сосудов					**СО СТОРОНЫ СЕРДЦА**				
		Вазодилатация Снижение артериального давления Ощущение «прилива» крови к лицу	Васкулит				Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					**СО СТОРОНЫ СОСУДОВ**				
		Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)							

Старая редакция:					Новая редакция:				
Со стороны желудочно-кишечного тракта									
Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения функции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Панкреатит Некроз тканей печени *(в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)*				Вазодилатация Снижение артериального давления Обморок	Васкулит	
Со стороны кожи и подкожных тканей					**СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И СРЕДОСТЕНИЯ**				
	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), *в том числе потенциально угрожающий жизни* Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), *в том числе потенциально угрожающий жизни*	Острая генерализованная пустулезная экзантема				Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)	
					СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА				
					Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм		Панкреатит	
					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)*	
					СО СТОРОНЫ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ				

Старая редакция:

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
Со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание	Отеки Потливость Гипергидроз)	Нарушение походки	
Лабораторные показатели				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		Повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

* Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT.

Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и

Новая редакция:

	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), *в том числе потенциально угрожающий жизни* Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), *в том числе потенциально угрожающий жизни*	Острая генерализованная пустулезная экзантема
СО СТОРОНЫ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ				
	Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
СО СТОРОНЫ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ				

Старая редакция:

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.

Новая редакция:

	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЯ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ				
	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость Гипергидроз)	Нарушение походки	
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		Повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

* Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT.

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

Часто	Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь

<table>
<tr><th>Старая редакция:</th><th>Новая редакция:</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Нечасто</td><td>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</td></tr>
<tr><td>Редко</td><td>Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий</td></tr>
</table>
Дети
У детей часто сообщалось о развитии артропатий.
Частота артропатии (артралгия, артрит), указанная в таблице выше, основана на клинических испытаниях у взрослых пациентов. У детей частота проявления артропатии оценивается как частая.
</td></tr>
</table>

Старая редакция:	Новая редакция:
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Одновременный прием ципрофлоксацина с теофиллином может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови, за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома Р450, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастание риска токсического действия, связанного с теофиллином. При одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и при необходимости снизить дозу теофиллина. Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспен-тифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови. В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22 % при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина при одновременном применении с ципрофлоксацином, возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия. Одновременный прием таблетированных	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** <u>Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT</u> 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), (см. раздел «Особые указания»). <u>Образование хелатных соединений</u> Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катион-содержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа *до*, либо через 4 часа *после* приема этих препаратов. Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов. <u>Прием пищи и молочных продуктов</u> Следует избегать одновременного приме-

Старая редакция:	Новая редакция:
форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа *до*, либо через 4 часа после приема этих препаратов. Это ограничение не относится к препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-рецепторов. Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина, молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина. При сочетанном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначи-тельное снижение максимальной концентрации (Cmax) препарата в плазме крови и уменьшение площади под кривой концентрация время (AUC). Сочетание очень высоких доз хинолонов	нения 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. <u>Омепразол</u> 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». <u>Теофиллин</u> Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных неблагоприятных явлений; в очень редких случаях эти неблагоприятные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел «Особые указания», цитохром

Старая редакция:	Новая редакция:
(ингибиторов гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги. При одновременном применении ципрофлоксацина и антикоагулянтов (в том числе варфарина) удлиняется время кровотечения. При одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорина усиливается нефротоксическое действие последнего. При одновременной терапии ципрофлоксацином и циклоспорином наблюдалось кратковременное повышение концентрации креатинина плазмы крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови. Совместное назначение урикозурических препаратов, в том числе пробенецида замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками (до 59 %) и повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови. При одновременном назначении ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт (почечный метаболизм) метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность побочных явлений метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими сочетанную	Р450). <u>Другие производные ксантина</u> Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в плазме крови. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты</u> Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги. <u>Циклоспорин</u> 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. <u>Пероральные гипогликемические средства</u> При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»). <u>Пробенецид</u>

Старая редакция:	Новая редакция:
терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение. В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одно-временном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение Cmax в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. При одновременном применении с такими препаратами, как антиаритмические средства IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики, увеличивается риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме. Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению AUC и Cmax дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина. Одновременное применение ропинирола и ципро-	Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови. <u>Фенитоин</u> При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии. <u>Метотрексат</u> 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

Старая редакция:	Новая редакция:
флоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению Cmax и AUC ропинирола на 60% и 84%, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии. При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней возможно увеличение сывороточной концентрации клозапина и N-десметилклозапина на 29% и 31%, соответственно (необходима коррекция режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии). При одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение Cmax и AUC силденафила в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск). При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с	эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение. <u>Тизанидин</u> 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. <u>Дулоксетин</u> 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 вероят-

Старая редакция:	Новая редакция:
передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, необходимо осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов, а также непродолжительное время после завершения комбинированной терапии. При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид) возможно развитие гипогликемии вследствие усиления действия гипогликемических средств. При одновременном приеме ципрофлоксацин усиливает действие непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона). Следует осуществлять регулярный контроль МНО во время и сразу после совместного применения таких препа-ратов.	ность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина. <u>Ропинирол</u> 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. <u>Лидокаин</u> 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 «Особые указания», Цитохром Р450). <u>Клозапин</u> При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней, наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-

Старая редакция:	Новая редакция:
	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 «Особые указания», Цитохром Р450). 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

Старая редакция:	Новая редакция:
	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.

Старая редакция:	Новая редакция:
Особые указания При применении ципрофлоксацина повышается риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме. Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами группы IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия). При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии симптомов заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, применение ципрофлоксацина следует	**Особые указания** <u>Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями</u> При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. <u>Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*</u> Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, из-за его ограниченной эффективности в отношении возбудителя. <u>Инфекции половых путей</u> При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae,* устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать информацию о локальной резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя лабораторными тестами. <u>Инфекции мочевыводящих путей</u> Устойчивость к фторхинолонам *Escherichia coli*, наиболее распространенного патогенного микроорганизма, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, варьирует в зависимости от региона РФ. При

Старая редакция:	Новая редакция:
прекратить. У пациентов с тяжелой миастенией gravis ципрофлоксацин следует применять с осторожностью, так как возможно обострение симптомов. Было установлено, что ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных по безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), ассоциированных с Pseudomonas aeruginosa и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования Bacillus anthracis). При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. При возникновении судорог применение препарата следует прекратить. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной готовности, судорож-	назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность *Escherichia coli* к фторхинолонам. <u>Нарушения со стороны сердца</u> Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов I A и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервал QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомагниемия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Старая редакция:	Новая редакция:
ные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт), в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы, препарат следует назначать только по жизненным показаниям. Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать в суицидальные мысли и самоповреждающее поведение, такие как попытки суицида, в том числе свершившиеся. Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом врачу. При возникновении во время лечения или после лечения ципрофлоксацином тяжелой или длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. У пациентов, особенно перенесших заболевания печени, может отмечаться холестатическая желтуха, а также временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы. Соблюдение соответствующего режима	<u>Применение у детей</u> 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 с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*). <u>Гиперчувствительность</u> Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиться гиперчувствительность к препарату (см. раздел «Побочное действие»), 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 ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение. <u>Желудочно-кишечный тракт</u>

Старая редакция:	Новая редакция:
дозирования требуется при назначении препарата пациентам с почечной и печеночной недостаточностью. Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина могут наблюдаться аллергические реакции, редко - анафилактический шок. Прием ципрофлоксацина в этих случаях следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение. При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов, препарат следует применять с осторожностью. При появлении болей в сухожилиях или при проявлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить, а также исключить физические нагрузки. В период лечения ципрофлоксацином необходимо избегать контакта с прямыми солнечными лучами, так как при приеме	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. <u>Гепатобилиарная система</u> При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия. желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот - прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, принимающих ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха. <u>Опорно-двигательный аппарат</u> Пациентам с тяжелой миастенией следует применять ципрофлоксацин с осторожностью, так как возможно обострение симптомов. При первых признаках тендинита (болез-

Старая редакция:	Новая редакция:
ципрофлоксацина могут возникнуть реакция фотосенсибилизации. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов, напоминающие солнечные ожоги). Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизирующихся данным изоферментом, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, ропинирол, оланзапин, тизанидин, дулоксетин, клозапин, т.к. увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови может вызвать соответствующие побочные эффекты. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости (при соблюдении нормального диуреза) и поддержание кислой реакции мочи. При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами Neisseria gonorrhoeae, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах. При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях сенсорной или сенсор-	ненный отек в области сустава, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом. При приеме ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение кортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов. <u>Нервная система</u> Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в

Старая редакция:	Новая редакция:
номоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, следует проинформировать врача, прежде чем продолжить применение препарата. При применении фторхинолонов отмечены случаи развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, преимущественно у пациентов пожилого возраста. Пациентам с сахарным диабетом при применении препарата необходим мониторинг уровня глюкозы. Проведение теста при диагностике *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов, принимающих ципрофлоксацин, может приводить к ложноотрицательному результату. Ципрофлоксацин не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumonia*, в связи с недостаточной эффективностью. При тяжелых инфекциях, стафилококковых инфекциях и инфекциях, вызванных грам-положительными или анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибиотиками.	связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата. При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении судорог применение препарата следует прекратить. Существует риск развития психических реакций, которые могут появиться даже после однократной дозы ципрофлоксацина. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, необходимо немедленно отменить препарат Цифран® ОД и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другими антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симп-

Старая редакция:	Новая редакция:
	томов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентов следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата. Кожные покровы При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги, см. раздел «Побочное действие»). 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, нервоз-

Старая редакция:	Новая редакция:
	ность, 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. <u>Цитохром Р450</u> Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как тизанидин, теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, агомелатин, так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции. Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной

Старая редакция:	Новая редакция:
	суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи. В условиях *in vitro* ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию *Mycobacterium tuberculosis*, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин. Следует немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином, если наблюдаются любые побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, включая нарушение психики, или снижение концентрации глюкозы, и немедленно начать соответствующую терапию.
Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу: 129223, г. Москва, пр. Мира, дом. 119, стр. 537/2. Тел.: (495) 234-56-11/15, факс: (495) 234-56-19.	**Организация, принимающая претензии потребителей:** Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. Россия, 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации Л. С. Туниева

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-N014995/01-170519

СОГЛАСОВАНО

Представительство
фармацевтической компании
«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд»

Прошито и пронумеровано 38 листа(ов)
Руководитель отдела регистрации
М.П. Л.С. Туниева
« 2 » 2019 г.

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N014995/01-250118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цифран® ОД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цифран® ОД

Международное непатентованное наименование: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Цифран® ОД 500 мг

Действующее вещество: ципрофлоксацин 500,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия альгинат (Keltone LVCR) 2,50 мг, гипромеллоза 17,50 мг, натрия гидрокарбонат 97,50 мг, кросповидон (CLM) 89,00 мг, магния стеарат 13,50 мг, кремния диоксид коллоидный (200) 5,00 мг, тальк 2,50 мг.

Пленочная оболочка:

Опадрай белый 31B58910* 9,35 мг, тальк 0,15 мг, гипромеллоза 1,04 мг, чернила черные q.s. (Опакод-S-1-17823 черный: шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле, изопропанол, н-бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный 28 %, краситель железа оксид черный).

*состав Опадрая белого 31B58910: гипромеллоза 35,0 %, лактозы моногидрат 40,0 %, титана диоксид 15,0 %, макрогол 400 10,0 %;

Цифран® ОД 1000 мг

Действующее вещество: ципрофлоксацин 1000,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия альгинат (Keltone LVCR) 5,00 мг, гипромеллоза 35,00 мг, натрия гидрокарбонат 195,00 мг, кросповидон (CLM) 178,00 мг, магния стеарат 27,00 мг, кремния диоксид коллоидный (200) 10,00 мг, тальк 5,00 мг.

Пленочная оболочка:

Опадрай белый 31В58910* 18,70 мг, тальк 0,30 мг, гипромеллоза 2,08 мг, чернила черные (Опакод-S-1-17823 черный: шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле, изопропанол, н-бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный 28 %, краситель железа оксид черный).

*состав Опадрая белого 31В58910: гипромеллоза 35,0 %, лактозы моногидрат 40,0 %, титана диоксид, 15,0 %, макрогол 400 10,0 %;

Описание

Таблетки «Цифран® ОД 500 мг»

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.

Таблетки «Цифран® ОД 1000 мг»

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.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

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

В ходе применения ципрофлоксацина не вырабатывается параллельная резистентность возбудителей к антибиотикам других групп: β-лактамным антибиотикам, аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам, сульфаниламидам, производным триметоприма или нитрофурана. Поэтому ципрофлоксацин высоко эффективен против бактерий, резистентных к антибиотикам этих групп.

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

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

Тестирование чувствительности in-vitro

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

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

Микроорганизм	**Чувствительный (мг/л)**	**Резистентный (мг/л)**
Enterobacteriaceae	≤0,5	>1
Pseudomonas spp.	≤0,5	>1
Acinetobacter spp.	≤1	>1
Staphylococcus[1] *ssp.*	≤1	>1
Streptococcus pneumoniae[2]	<0,125	>2
Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis[3]	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,03	>0,06
Neisseria meningitides	≤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. pneumoniae не считается чувствительным к ципрофлоксацину и офлоксацину и таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.
3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. Haemophilus spp./Moraxella spp.-возможно выявление штаммов Haemophilus influenzae с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных H. Infuenzae, нет.
4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении местных инфекций.

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

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

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
Enterobacteriaceae	<1[а]	2[а]	>4[а]
	>21[б]	16-20[б]	<15[а]

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

а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2°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±2°C в течение 16-18 ч.

в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с Heamophilus influenzae и Heamophilus

parainfluenzae с применением бульонной тестовой среды для Heamophilus spp. (HTM), которую ингибируют с доступом воздуха при температуре 35±2°C в течение 20-24 ч.

г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением HTM, которую инкубируют в 5% CO_2 при температуре 35±2°C в течение 16-18 ч.

д. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36±2°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 (CAMHB) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при 35±2°C в течение 20-24 ч.

ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35±2°C в течение 48 ч.

In-Vitro чувствительность к ципрофлоксацину

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если местная распространенность резистентности такова, что польза применения препарата, по крайней мере, в отношении нескольких типов инфекций, сомнительна, необходимо проконсультироваться со специалистом.

In-vitro была продемонстрирована активность ципрофлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus spp.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Aeromonas spp., Moraxella catarrhalis, Brucella spp., Neisseria meningitidis, Citrobacter koseri, Pasteurella spp., Francisella tularensi, Salmonella spp., Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilius influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.

Анаэробные микроорганизмы:

Mobiluncus spp.

Другие микроорганизмы:

Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов:

Acinetobacter baumann, Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterococcus faecalis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes.

Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces spp., Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes*).

Фармакокинетика

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 (Cmax) 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 AUCo-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

При нарушенной функции почек

У пациентов с незначительно нарушенной функцией почек, период полувыведения ципрофлоксацина может незначительно увеличиваться. В этом случае необходимо проведение коррекции режима дозирования (См. «Способ применения и дозы»).

При нарушенной функции печени

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.

Показания к применению

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомедуется назначать при пневмониях, вызванные *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* и стафилококками;
- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая Pseudomonas и микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa или стафилококки;*
- инфекции глаз;
- инфекции почек и/или мочевыводящих путей;
- инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит;

- инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- сепсис;
- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающих иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией);
- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis);*
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis.*

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

Дети

- лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

Противопоказания

- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Детский и подростковый возраст до 18 лет. Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), вызванных Pseudomonas aeruginosa, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования Bacillus anthracis) ;
- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов;
- Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (риск выраженного снижения артериального давления, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови;
- Повышенная чувствительность к другим компонентам препарата.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

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.

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
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 1000 мг до 1500 мг	Каждые 24 часа
Инфекции мочеполовой системы: • острые, неосложнённые • цистит у женщин (до менопаузы) • осложненные • 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
Гонорея - экстрагенитальная - острая, неосложненная	500 мг	Каждые 24 часа
Диарея	1000 мг	Каждые 24 часа
Другие инфекции (см. раздел «Показания к применению»)	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 *Pseudomonas*, *Staphylococcus* или *Streptococcus*	1500 мг	Каждые 24 часа
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	1000 мг	Каждые 24 часа
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*	500 мг	Каждые 24 часа

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет)

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

Дети и подростки

Таблица 2. *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 500 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	30 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)

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

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

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

Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени у взрослых

Таблица 3. *Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью*

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

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе

1. При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл / мин / 1,73 м^2 (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 м^2 и менее (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более, максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки. В

дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1 и 2.

Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени

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

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения:

- 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите;
- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости;
- весь период нейтропении у пациентов с ослабленным иммунитетом;
- не более 2 месяцев при остеомиелите;
- от 7 до 14 дней при других инфекциях.

При инфекциях, вызванных Streptococcus spp., из-за риска поздних осложнений лечение должно продолжаться не менее 10 дней. При инфекциях, вызванных Chlamydia spp., лечение также следует продолжать не менее 10 дней.

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: «очень часто» (≥ 10), «часто» (от ≥1/100 до <1/10), «нечасто» (от ≥1/1000 до <1/100), «редко» (от ≥1/10 000 до <1/1000), «очень редко» (≤ 10000), «частота неизвестна». Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений, и частота которых не оценивалась, обозначены «неизвестно».

Часто ≥1%-<10%	Нечасто ≥0,1%-<1%	Редко ≥0,01%-<0,1%	Очень редко <0,01%	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания				

	Микотические суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)		
Со стороны системы кроветворения				
	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения *(угрожающая жизни)* Угнетение костного мозга *(угрожающее жизни)*	
Со стороны иммунной системы				
		Аллергические реакции Аллергический отек / Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (*угрожающий жизни)* Сывороточная болезнь	
Со стороны обмена веществ и питания				
	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия		
Психические расстройства				
	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)	
Со стороны центральной нервной системы				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги (включая	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия	Периферическая нефропатия и полинейропатия

		приступы эпилепсии) Вертиго	Внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	
Со стороны органа зрения				
		Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				
		Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	
Со стороны сердца				
		Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*
Со стороны сосудов				
		Вазодилатация Снижение артериального давления Ощущение «прилива» крови к лицу	Васкулит	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
Со стороны желудочно-кишечного тракта				
Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения функции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Панкреатит Некроз тканей печени *(в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)*	
Со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), *в том числе потен-*	Острая генерализованная пустулезная экзантема

			циально угрожающий жизни Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), *в том числе потенциально угрожающий жизни*	
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
Со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость (гипергидроз)	Нарушение походки	
Лабораторные показатели				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		Повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

* Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT.

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

Часто	Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь.
Нечасто	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюци-

	нации, 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.

Если любое из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует немедленно сообщить об этом врачу.

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием ципрофлоксацина с теофиллином может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови, за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома Р450, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастание риска токсического действия, связанного с теофиллином. При одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и при необходимости снизить дозу теофиллина.

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

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22 % при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина при одновременном применении с ципрофлоксацином, возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия.

Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа *до,* либо через 4 часа *после* приема этих препаратов. Это ограничение не относится к препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-рецепторов.

Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина, молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

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

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

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

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

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

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

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение Cmax в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

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

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению AUC и Cmax дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина. Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению Cmax и AUC ропинирола на 60 % и 84 %, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии. При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в те-

чение 7 дней возможно увеличение сывороточной концентрации клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно (необходима коррекция режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии).

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

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, необходимо осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов, а также непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

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

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

Особые указания

При применении ципрофлоксацина повышается риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме. Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами группы IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт»

(например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

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

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

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

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания центральной нервной системы (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, препарат следует назначать только по жизненным показаниям.

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

При возникновении во время лечения или после лечения ципрофлоксацином тяжелой или длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. Проти-

вопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. У пациентов, особенно перенесших заболевания печени, может отмечаться холестатическая желтуха, а также временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

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

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

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов, препарат следует применять с осторожностью. При появлении болей в сухожилиях или при проявлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить, а также исключить физические нагрузки.

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

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

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

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами Neisseria gonorrhoeae, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о рези-

стентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах.

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

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

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

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 1000 мг.

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 инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту. .

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

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

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

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

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

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

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

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

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

129223, г. Москва, пр. Мира, дом. 119, стр. 537/2.

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

Руководитель по регистрации ЛС Туниева Л.С.

МИНЗДРАВ РОССИИ

Л N014995/01-250118

СОГЛАСОВАНО

Представительство
фармацевтической компании
«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд»
Прошито и пронумеровано 24 листа(ов)
Руководитель отдела регистрации ЛС
_____ Л.С. Туниева
М.П.
«25» декабря 2017 г