

ИНСТРУКЦИЯ
по применению препарата ЦИПРОЛЕТ А



7846 - 2020

Торговое название: ЦИПРОЛЕТ А / CIPROLET А

Международное непатентованное название: Ciprofloxacin and tinidazole

Код АТХ: J01RA11

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Комбинации антибактериальных средств.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

СОСТАВ

Ципрофлоксацин – 500 мг (в форме ципрофлоксацина гидрохлорида), тинидазол - 600 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (114), натрия кроскармеллоза, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат (Е470).

Оболочка: Opadry 13 F8003 белый (гипромеллоза (Е464), тальк, титана диоксид (Е171), макрогол (Е1521), сорбиновая кислота (Е200), полисорбат 80 (Е433)).

Описание:

От белого до почти белого цвета, овальной формы таблетки, покрытые оболочкой, с разделительной линией на одной стороне и гладкие с другой стороны. Разделительная линия не предназначена для деления таблетки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ципролет А комбинированный препарат, терапевтический эффект которого обусловлен фармакологическими свойствами входящих в его состав действующих веществ.

Тинидазол — антипротозойный препарат группы нитроимидазола, активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*), а также большинства анаэробных бактерий (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Gardnerella* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Механизм антипротозойного и антибактериального действия тинидазола обусловлен подавлением синтеза и повреждением структуры ДНК микроорганизмов.

Ципрофлоксацин — антибиотик широкого спектра действия подавляет фермент ДНК-гиразу, который играет важную роль в процессе размножения и нормального метаболизма бактерий, что приводит к угнетению способности возбудителя размножаться. Препарат действует на микроорганизмы, находящиеся как в фазе размножения, так и в фазе покоя. К ципрофлоксацину чувствительны аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *Citrobacter koseri*., *Francisella tularensis*., *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia pestis*; аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*; анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus*; другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Виды микроорганизмов, которые могут приобретать устойчивость: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*,

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes.

Считается, что резистентность к ципрофлоксацину проявляют следующие микроорганизмы: Staphylococcus aureus (метициллин-устойчивые штаммы) и Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces, Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, большинство анаэробных микроорганизмов.

Фармакокинетика

Оба компонента хорошо абсорбируются в ЖКТ. Сmax каждого компонента достигаются в течение 1–2 ч.

Тинидазол

Всасывание

После приема внутрь тинидазол быстро и полностью всасывается.

Исследование биодоступности тинидазола проводилось на взрослых здоровых добровольцах. Все субъекты получали однократную дозу 2 г тинидазола перорально натощак (четыре таблетки по 500 мг).

Пероральное применение четырех таблеток тинидазола по 500 мг натощак дало среднее значение пиковой концентрации в плазме (C_{max}) 47,7 (\pm 7,5) мкг/мл со средним временем до пиковой концентрации (T_{max}) 1,6 (\pm 0,7) часа, а средняя площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC, 0- ∞) 901,6 (\pm 126,5) мкг.ч / мл через 72 часа. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 13,2 (\pm 1,4) часа.

Средние уровни в плазме снизились до 14,3 мкг/мл через 24 часа, до 3,8 мкг/мл через 48 часов и до 0,8 мкг/мл через 72 часа после применения. Стабильное состояние достигается в течение 2,5–3 дней применения. Применение тинидазола с пищей привело к задержке T_{max} примерно на 2 часа и снижению C_{max} примерно на 10% по сравнению с применением натощак. Тем не менее, применение тинидазола с пищей не влияет на AUC или $T_{1/2}$ в этом исследовании. У здоровых добровольцах применение измельченных таблеток тинидазола в искусственном вишневом сиропе натощак не оказывало никакого влияния на фармакокинетические параметры по сравнению с таблетками, принятыми целиком натощак.

Распределение

Тинидазол проникает практически во все ткани и жидкости организма, а также проникает через гематоэнцефалический барьер. Кажущийся объем распределения составляет около 50 литров. Связывание с белками плазмы составляет 12%.

Выведение

Период полувыведения - около 12-14 часов.

Метаболизм

Тинидазол значительно метаболизируется в организме перед выведением. Тинидазол частично метаболизируется путем окисления, гидроксирования и конъюгации. Тинидазол является основным компонентом в плазме после применения, наряду с небольшим количеством гидроксиметил метаболита. Тинидазол биотрансформируется главным образом с помощью CYP3A4. В исследованиях *in vitro* метаболического взаимодействия лекарств концентрации тинидазола до 75 мкг/мл не подавляли ферментативную активность CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Способность тинидазола вызывать метаболизм других лекарственных средств не установлена.

Экскреция

Тинидазол выводится из организма печенью и почками. Тинидазол выводится с мочой в неизменном виде (приблизительно 20-25% от введенной дозы). Примерно 12% препарата выводится из организма с калом.

Пациенты с нарушениями функции почек:

НД РБ

7846 - 2020

Фармакокинетические параметры тинидазола у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина меньше 22 мл/мин) не отличаются от таковых у здоровых людей. Однако во время гемодиализа клиренс тинидазола значительно увеличивается; период полувыведения уменьшается с 12,0 часов до 4,9 часов. Приблизительно 43% количества, присутствующего в организме, выводится в течение 6-часового сеанса гемодиализа. Фармакокинетика тинидазола у пациентов, проходящих непрерывный перитонеальный диализ, не изучалась.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Данные о фармакокинетике тинидазола у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют. В нескольких исследованиях сообщалось о снижении метаболической элиминации метронидазола, химически связанного нитроимидазола, у пациентов с дисфункцией печени.

Ципрофлоксацин

Всасывание

После перорального применения доз 250 мг, 500 мг и 750 мг ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1-2 часа.

Разовые дозы 100 мг- 750 мг проводили к максимальным концентрациям в сыворотке от 0,56 до 3,7 мг/мл. Концентрации в сыворотке увеличиваются пропорционально дозам до 1000 мг. Абсолютная биодоступность составляет около 70-80 %.

Значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» возрастают пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20-30 %. Ципрофлоксацин присутствует в плазме преимущественно в неионизированной форме, объем распределения в организме составляет 2-3 л/кг массы тела. Концентрация ципрофлоксацина в тканях значительно превышает концентрацию в сыворотке крови.

Метаболизм

В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Эти метаболиты проявляют антибактериальную активность *in vitro*, которая значительно ниже, чем у ципрофлоксацина. Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2.

Выведение

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, незначительное количество-через желудочно-кишечный тракт. Период полувыведения из сыворотки у пациентов с нормальной функцией почек составляет примерно 4-7 часов. Почечный клиренс составляет 180-300 мл/кг/час, а общий клиренс- 480-600 мл/кг/час. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается до 12 часов. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях.

Пациенты с нарушениями функции печени:

В предварительных исследованиях у пациентов со стабильным хроническим циррозом печени никаких существенных изменений в фармакокинетике ципрофлоксацина не наблюдалось.

Кинетика ципрофлоксацина у больных с острой печеночной недостаточностью до конца не выяснена.

Доклинические данные по безопасности

Тинидазол

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

7846 - 2020

Показано, что тинидазол является мутагенным в некоторых бактериальных штаммах, протестированных *in vitro* (с метаболической активацией и без нее). Тинидазол не демонстрировал мутагенность в системе культивирования клеток млекопитающих, использующей клетки легкого китайского хомячка (тест-система HGPRT), и не демонстрировал генотоксичность при исследовании яичника китайского хомячка (СНО). Тинидазол был положительным в отношении генотоксичности *in vivo* при анализе микроядер на мышах.

Ципрофлоксацин

Доклинические данные исследований токсичности однократной и многократной доз, канцерогенности и репродуктивной токсичности не указывают на особую опасность для человека. Как и другие хинолоны, ципрофлоксацин оказывает фототоксическое действие на животных при клинически значимых воздействиях. Данные по фотомутагенности/фотоканцерогенности показывают незначительную фотомутагенность/фотоканцерогенность ципрофлоксацина *in vitro* и в исследованиях на животных. Этот эффект был сопоставим с эффектом других ингибиторов гиразы. Как и другие ингибиторы гиразы, ципрофлоксацин вызывает повреждение суставов у молодых животных. Степень повреждения хряща зависит от возраста, вида и дозы. Исследования на взрослых особях крыс и собак не выявили повреждение хряща. В исследовании на молодых гончих собаках ципрофлоксацин вызвал тяжелое повреждение суставов после двух недель применения терапевтических доз, которое было обнаружено и через 5 месяцев.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение смешанных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами и простейшими: инфекции нижних дыхательных путей (эмпиема, абсцесс легких), внутрибрюшные инфекции, инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов (за исключением вагинальных инфекций), хронический остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей (инфицированная “диабетическая стопа”, инфицированные пролежни), инфекции ротовой полости (включая периодонтит, периостит), лечение послеоперационных инфекций (особенно после желудочно-кишечных и гинекологических операций), кишечные инфекции.

В связи с риском серьезных побочных реакций (см. раздел «Меры предосторожности») фторхинолины, включая ципрофлоксацин, у пациентов с обострением хронического синусита следует применять как препараты резерва и только в тех случаях, когда отсутствуют альтернативные варианты лечения.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину и другим производным хинолона, тинидазолу и другим производным 5-нитроимидазола, вспомогательным компонентам препарата (см. раздел «Состав»)
- гематологические заболевания;
- органические поражения ЦНС;
- угнетение костно-мозгового кроветворения;
- порфирия;
- детский возраст (до 18 лет);
- беременность, лактация;
- одновременное применение с тизанидином

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования и продолжительность лечения определяет врач индивидуально в зависимости от локализации, степени тяжести патологического процесса, а также чувствительности возбудителей.

Препарат применяют внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Обычный курс лечения при острых инфекциях составляет 5-7 дней.

Пациенты с патологией почек: для пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 2 таблетки в сутки. Для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² требуется коррекция дозы ципрофлоксацина, в этом случае рекомендуется принимать 1 таблетку препарата в сутки или ципрофлоксацин и тинидазол в отдельных лекарственных формах.

Пациенты с патологией печени: коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста: обычно коррекция дозы не требуется, режим дозирования следует подбирать в соответствии с тяжестью заболевания и показателями клиренса креатинина.

Препарат не следует принимать вместе с молочными продуктами (например, молоко, йогурт) или напитками, обогащенными минералами.

Меры при пропуске дозы

Если Вы забыли принять препарат, примите рекомендованную Вам дозу как можно скорее, а затем продолжайте в соответствии с назначением. Однако, если почти наступило время для следующей дозы, не принимайте пропущенную дозу и продолжайте прием как обычно. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу. Обязательно завершите курс лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные побочные реакции перечислены по системно-органным группам в соответствии с классификацией MedDRA с указанием частоты в следующих категориях: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Ципрофлоксацин

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Микотические суперинфекции			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения (угрожающая жизни) Угнетение костного мозга (угрожающее жизни)	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции Аллергический отек/Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (угрожающий жизни) Сывороточная болезнь	

Эндокринные нарушения	7846 - 2020				Синдром неконтролируемой секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гипергликемия Гипогликемия		Гипогликемическая кома
Психические нарушения*		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)	Мания Гипомания
Нарушения со стороны нервной системы		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	Периферическая нейропатия и полинейропатия
Нарушения со стороны органа зрения*			Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*			Шум в ушах Потеря слуха		
Нарушения со стороны сердца**			Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)
Нарушения со стороны сосудов**			Вазодилатация Снижение артериального давления Обморок	Васкулит	

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

НД РБ

7846 - 2020

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия метеоризм	Псевдомембранозный колит	Панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения функции печени Желтуха Гепатит	Некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация	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, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса Мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие нарушения и реакции в месте введения*		Болевой синдром неспецифической этиологии	Отеки Потливость (гипергидроз)		

ЦИПРОЛЕТ А таблетки 7846 - 2020

		Лихорадка			
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Повышение активности амилазы		Повышение международного нормализованного отношения МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

*- Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

** - Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны).

Тинидазол

Системно-органный класс	Часто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Бактериальный вагиноз	Избыточный рост кандид Кандидоз полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения	Лейкопения Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы			Лекарственная гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита		
Психические нарушения		Спутанность сознания Депрессия	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		Судороги Периферическая невропатия Парестезия Гипестезия Сенсорные нарушения Атаксия Головокружение Дисгевзия Онемение Бессонница Сонливость
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов		Кома	Приливы Потливость

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

7846 - 2020

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм Инфекции верхних дыхательных путей Одышка Фарингит	
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота Диарея Тошнота Боль в животе	Металлический/горький привкус Обложенный язык	Глоссит Стоматит Изменение окраски языка
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Боль в области таза	Артралгия Миалгия Артрит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Аллергический дерматит Зуд		Ангioneвротический отек Крапивница Сыпь Синдром Стивенса-Джонсона Мультиформная эритема
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекции мочевыводящих путей Болезненное мочеиспускание Нарушение мочеиспускания	Хроматурия Потемнение мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы		Влагалищно-вагинальный дискомфорт Меноррагия	Увеличение выделений из влагалища
Общие нарушения и реакции в месте введения			Лихорадка Слабость Сухость во рту Ощущение жжения Чувство жажды Повышенное слюноотделение
Лабораторные и инструментальные данные			Повышенный уровень трансаминаз печени

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА
Ципрофлоксацин

Сообщалось, что прием 12 г ципрофлоксацина приводит к легким симптомам токсичности, а прием 16 г вызывает острую почечную недостаточность.

Симптомы передозировки включают головокружение, тремор, головную боль, усталость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, дискомфорт в животе, почечную и печеночную недостаточность, а также кристаллургию и гематурию.

Были получены данные об обратимой почечной токсичности.

Помимо обычных экстренных мер рекомендуется контролировать функцию почек, в том числе рН мочи и, если необходимо, подкислять, чтобы предотвратить кристаллургию.

Пациентам необходима адекватная гидратация организма (инфузионная терапия). Лишь небольшое количество ципрофлоксацина (<10%) удаляется гемодиализом или перитонеальным диализом.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. Мониторинг ЭКГ следует проводить из-за возможного продления интервала QT.

Тинидазол

В исследованиях на мышях и крысах полудетальная доза для мышей составила > 3600 мг/кг и > 2300 мг/кг для перорального и внутривентриального введения соответственно. Для крыс - > 2000 мг/кг как для перорального, так и для внутривентриального введения.

О передозировке у людей Тинидазолом не сообщалось.

Лечение передозировки: Не существует специфического антидота для лечения передозировки тинидазолом. Лечение симптоматическое и поддерживающее, включающее следующие мероприятия: индуцирование рвоты и промывание желудка; осуществление мер адекватной гидратации организма (инфузионная терапия); проведение поддерживающей терапии. Промывание желудка может быть полезным. Тинидазол легко диализуется.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Особенности применения:

Следует избегать применения ципрофлоксацина у пациентов, в анамнезе которых присутствует развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолонов или фторхинолонов-содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов ципрофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения пользы/риска.

Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, препарат следует назначать только по жизненным показаниям.

Во избежание развития кристаллургии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо употребление достаточного количества жидкости для поддержания кислой реакции мочи.

Препарат следует с осторожностью применять больным с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, нарушениями мозгового кровообращения, психическими заболеваниями.

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

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции.

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и

ЦИПРОЛЕТ А таблетки 7846 - 2020

Приказ Министерства здравоохранения

предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции следует немедленно прекратить прием ципрофлоксацина и рекомендовать пациентам обратиться к врачу за советом.

Тендинит и разрыв сухожилия

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием ципрофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение.

Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Периферическая невропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют ципрофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Рекомендуется избегать применения ципрофлоксацина у пациентов с миастенией из-за риска обострения симптомов заболевания.

При появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных побочных реакций следует сразу же прекратить лечение.

В процессе лечения следует контролировать картину периферической крови.

Нарушение зрения

Если зрение ухудшается или возникает какое-либо воздействие на глаза, следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Дисгликемия

Как и при применении всех хинолонов, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующее лечение пероральными гипогликемическими средствами (например, глибенкламидом) или с инсулином. Случаев гипогликемической комы не наблюдалось. У больных диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Метотрексат

Одновременный прием с метотрексатом не рекомендуется.

Влияние на лабораторные исследования

Активность ципрофлоксацина *in vitro* в отношении *Mycobacterium tuberculosis* может давать ложноотрицательные результаты бактериологического теста пациентов, которые в настоящее время принимают ципрофлоксацин.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкогольных напитков во время терапии Ципролет А из-за возможности возникновения дисульфирам подобной реакции (приливы, спазмы в животе, рвота, тахикардия). Следует избегать приема алкоголя в течение 72 часов после прекращения приема Ципролет А.

Риск генотоксичности и канцерогенности

ЦИПРОЛЕТ А таблетки 7846 - 2020

Канцерогенность была обнаружена у мышей и крыс, которым вводили метронидазол, производное нитроимидазола, структурно связанный с тинидазолом. Хотя данные о канцерогенности для тинидазола отсутствуют, эти два препарата структурно связаны, и поэтому существует вероятность сходных биологических эффектов. Результаты мутагенности тинидазолом были смешанными (положительными и отрицательными). Использование тинидазола для более длительного лечения требует тщательной оценки соотношения польза-риск.

Поскольку остается неясно, указывают ли положительные результаты канцерогенности в исследованиях на грызунах на риск в течение всей жизни для пациентов, принимающих короткий курс или однократную дозу тинидазола, применение его должно быть ограничено только утвержденными показаниями. Избегайте длительного использования.

Особенности применения у пациентов с патологией почек, печени, лиц пожилого возраста
Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции почек или патологией печени. Сообщалось о кристаллурии, связанной с использованием ципрофлоксацина (см. раздел Побочное действие). Пациенты, получающие ципрофлоксацин, должны быть хорошо гидратированы, и следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

У пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность при использовании препарата с учетом особенностей возрастной патологии и сопутствующей лекарственной терапии.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Возникновение тяжелой и стойкой диареи во время или после лечения (в том числе через несколько недель после лечения) может указывать на колит, связанный с приемом антибиотиков (опасный для жизни с возможным летальным исходом), требующий немедленного лечения (см. раздел Побочное действие). В таких случаях следует немедленно отменить прием лекарственного средства и начать соответствующую терапию. Антиперистальтические препараты в этой ситуации противопоказаны.

Гиперчувствительность

После приема однократной дозы препарата могут возникнуть реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и анафилактоидные реакции. В случае возникновения указанных реакций необходимо отменить прием лекарственного средства и назначить соответствующее консервативное лечение.

Гепатобилиарная система

Сообщалось о случаях возникновения некроза печени и угрожающей жизни печеночной недостаточности, связанных с применением ципрофлоксацина. В случае появления каких-либо признаков или симптомов заболеваний печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженный живот), лечение препаратом необходимо прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение ципрофлоксацина может стать причиной развития гемолитических реакций. Необходимо избегать назначения препарата таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. В этом случае следует контролировать потенциальную возможность развития гемолиза.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2 и может вызывать повышение концентрации в сыворотке препаратов, метаболизирующихся этим ферментом.

Сердечно-сосудистая система

Так как применение ципрофлоксацина связано со случаями удлинения интервала QT на ЭКГ, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с риском развития аритмии: врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты

ЦИПРОЛЕТ А таблетки 7846 - 2020

класса 1А и III, антидепрессанты, макролиды, нейролептики); электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия); женщины и пациенты пожилого возраста (более чувствительны); заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Риск развития аневризмы аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана:

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом, (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел Побочное действие). Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

-одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит), либо

-аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо

-регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Фоточувствительность

Было показано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует избегать прямого воздействия солнечных лучей и УФ облучения.

Прием пищи и молочных продуктов

Следует избегать одновременного приема с молочными продуктами или напитками, обогащенными минералами (молоко, йогурт, обогащенные кальцием, апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться.

Беременность и лактация

Ципрофлоксацин

Имеющиеся данные о введении ципрофлоксацина беременным женщинам не указывают на тератогенное действие ципрофлоксацина. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное воздействие в отношении репродуктивной токсичности. У неполовозрелых и пренатальных животных, подвергшихся воздействию хинолонов, наблюдалось воздействие на незрелый хрящ, поэтому нельзя исключать, что лекарственное средство может вызвать повреждение суставного хряща ребенка / плода человека. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать использования ципрофлоксацина во время беременности. Ципрофлоксацин экскретируется в грудное молоко. Поэтому, в период лактации, если необходимо применение препарата, следует прекратить грудное вскармливание.

Тинидазол

В исследовании фертильности самцов крыс пероральный прием тинидазола в дозе 600 мг/кг/день снижал фертильность. Дегенерация семенных канальцев в семенниках с соответствующим влиянием на показатели сперматогенеза отмечалась при дозах 300 и 600 мг/кг/день. В другом исследовании пероральное введение тинидазола снижало фертильность у самцов крыс при дозе 300 мг/кг/день и у самок крыс при дозах 150 и 300 мг/кг/день. Наблюдалось незначительное увеличение скорости резорбции при дозе 300 мг/кг. Тинидазол проникает через плацентарный барьер. Так как влияние тинидазола на развитие плода не установлено, его применение в течение первого триместра беременности противопоказано. Нет никаких доказательств того, что тинидазол опасен на последних сроках беременности, однако при его применении во втором и третьем триместре беременности необходимо оценить потенциальный риск и пользу.

Тинидазол экскретируется в грудное молоко и обнаруживается там в течение 72 часов после применения. Женщины не должны кормить грудью, по крайней мере в течение 3-х дней после прекращения приема тинидазола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Ципрофлоксацин

Из-за своих эффектов на нервную систему ципрофлоксацин может влиять на время реакции. Таким образом, во время лечения следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Тинидазол

Никаких особых мер предосторожности не требуется. Тем не менее, при применении тинидазола возможны нарушения со стороны нервной системы, такие как головокружение, атаксия, периферическая невропатия (парестезии, сенсорные нарушения, гипестезия) и редко судороги. Если наблюдаются какие-либо нарушения со стороны нервной системы, применение тинидазола следует прекратить.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**Тинидазол**

Варфарин и другие антикоагулянты кумарина: как и метронидазол, тинидазол может усиливать действие варфарина и других антикоагулянтов кумарина, что приводит к удлинению протромбинового времени. Может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов во время приема тинидазола и в течение 8 дней после отмены.

Алкоголь, дисульфирам: следует избегать одновременного применения алкоголя и препаратов, содержащих этанол или пропиленгликоль, во время терапии тинидазолом и в течение 3 дней после прекращения приема из-за развития спазмов в животе, тошноты, также может наблюдаться рвота, головная боль и приливы. Психотические реакции были зарегистрированы у пациентов, принимавших алкоголь одновременно с метронидазолом и дисульфирамом. Хотя похожие реакции не были зарегистрированы для тинидазола, его не следует назначать пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Литий: метронидазол повышает уровень лития в сыворотке. Такое влияние тинидазола не установлено, однако необходимо измерять уровень лития и креатинина в сыворотке после нескольких дней одновременного применения лития и тинидазола для выявления потенциальной интоксикации литием.

Фенитоин, фосфенитоин: сообщалось, что одновременное применение метронидазола и внутривенного фенитоина приводит к увеличению периода полувыведения и снижению клиренса фенитоина. Метронидазол существенно не влиял на фармакокинетику перорально вводимого фенитоина.

Циклоспорин, такролимус: имеется несколько сообщений о том, что метронидазол может повысить уровень циклоспорина и такролимуса. Во время совместного применения тинидазола с любым из этих препаратов, пациент должен быть проверен на наличие признаков токсичности, связанной с ингибитором кальциневрина.

Фторурацил: метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, что приводит к увеличению побочных эффектов без увеличения терапевтической пользы. Если необходимо одновременное применение тинидазола и фторурацила, пациент должен контролироваться на нежелательные эффекты, связанные с фторурацилом.

Индукторы и ингибиторы CYP3A4: одновременное применение тинидазола с индукторами CYP3A4, такими как фенбарбитал, рифампин, фенитоин и фосфенитоин (пролекарство фенитоин), может ускорить выведение тинидазола, уменьшая его плазменный уровень. Одновременный прием с ингибиторами CYP3A4, такими как циметидин и кетоконазол, могут удлинять период полувыведения и уменьшать плазменный клиренс тинидазола, повышать концентрацию тинидазола.

Холестирамин: холестирамин снижает биодоступность метронидазол на 21%. Таким образом необходимо принимать холестирамин и тинидазол по отдельности, чтобы минимизировать влияние на биодоступность тинидазола.

Окситетрациклин: окситетрациклин снижает терапевтический эффект метронидазола.

Влияние на лабораторные тесты: тинидазол, как и метронидазол, может влиять на результат определения аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, триглицеридов и концентрации глюкозы в крови гексокиназным методом. Могут наблюдаться значения, равные нулю. Это связано с ферментативным окислением-восстановлением никотинамид аденин динуклеотида. Потенциальная интерференция обусловлена одинаковым поглощением пиков никотинамид аденин динуклеотида и тинидазола.

Тинидазол, как и метронидазол, может вызывать преходящую лейкопению и нейтропению, однако, в клинических исследованиях не наблюдалось гематологических нарушений, связанных с тинидазолом. Рекомендуется контролировать общее и дифференциальное количество лейкоцитов при повторном лечении.

Ципрофлоксацин

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах повышает концентрацию и удлиняет $T_{1/2}$ теофиллина и других ксантинов (например, кофеина), пероральных гипогликемических ЛС, непрямых антикоагулянтов, способствует снижению протромбинового индекса.

Усиливает нефротоксическое действие *циклоспорина*, отмечается увеличение сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

НПВС (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Хелатные комплексы

Одновременное применение ципрофлоксацина (перорально) с поливалентными катионными лекарственными средствами и минеральными добавками (например, кальций, магний, алюминий, железо), связующими фосфатными полимерами (например, севеламер или карбонат лантана), сукральфатом или антацидными средствами, содержащими магний, алюминий или кальций, а также препаратами с высокой буферной емкостью (например, таблетки диданозина), уменьшает всасывание ципрофлоксацина. Поэтому ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа до, либо как минимум через 4 часа после этих препаратов. Это ограничение не распространяется на антацидные средства типа блокатора H_2 -рецепторов.

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

Антагонисты витамина К

7846 - 2020

Одновременное введение ципрофлоксацина и антагониста витамина К может усилить антикоагулянтный эффект. Риск варьирует в зависимости от имеющейся инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому степень влияния ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение) трудно оценить.

У пациентов, получающих антагонист витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион), рекомендуется частый мониторинг МНО во время и вскоре после прекращения лечения ципрофлоксацином.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию, что приводит к уменьшению времени достижения S_{max} .

Совместное назначение *урикозурических средств* приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Тизанидин не должен применяться вместе с ципрофлоксацином. Увеличение концентрации сывороточного тизанидина связано с потенцированием гипотензивного и седативного эффекта.

Следует соблюдать осторожность с *антиаритмическими препаратами* класса 1А или класса III, так как ципрофлоксацин может оказывать аддитивный эффект с удлинением интервала QT.

Другие производные ксантина. Одновременный прием ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.

Одновременный прием ципрофлоксацина (умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2) и *ротинирола*, препаратов, содержащих *лидокаин*, *клозатин*, *силденафил*, приводит к увеличению S_{max} и AUC последних, в связи с этим применение данных комбинаций возможно только после оценки соотношения польза/риск. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов и корректировка дозы во время и после совместного применения с ципрофлоксацином.

Метотрексат. При одновременном применении с ципрофлоксацином может быть затруднен транспорт метотрексата в почечных канальцах, что потенциально ведет к увеличению концентрации метотрексата и повышению риска развития метотрексат-связанных токсических реакций.

Омепразол. Одновременное применение ципрофлоксацина и омепразола приводит к незначительному снижению S_{max} и AUC ципрофлоксацина.

Пищевые продукты

Кальций, поступаемый с пищей, не оказывает существенного влияния на всасывание ципрофлоксацина. Однако следует избегать одновременного приема только молочных продуктов или обогащенных минералами напитков (например, молока, йогурта, обогащенного кальцием апельсинового сока) с ципрофлоксацином, поскольку всасывание ципрофлоксацина может быть уменьшено.

Фенитоин

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению уровня фенитоина в сыворотке крови, поэтому рекомендуется мониторинг уровня препарата.

Дулоксетин

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами изоэнзима CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может привести к увеличению AUC и S_{max} дулоксетина. Хотя нет никаких клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, аналогичные эффекты можно ожидать при одновременном назначении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Золпидем

Совместное применение ципрофлоксацина может повысить уровень золпидема в крови, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

ЦИПРОЛЕТ А таблетки

Агомелатин

7846 - 2020

В ходе клинических исследований было продемонстрировано, что флувоксамин, являясь сильным ингибитором изофермента CYP450 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному увеличению воздействия агомелатина. Хотя нет никаких клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором CYP450 1A2, при одновременном применении ципрофлоксацина и агомелатина можно ожидать аналогичный эффект.

УПАКОВКА

10 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере. 1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре до 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии

Акционерное общество «АЛИУМ», 142279, Россия, Московская область, г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: +7 (495) 646-28-68.

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

Производитель

«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия.