

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЦИФРАН СТ (CIFRAN ST)

Склад:

діючі речовини: ципрофлоксацину гідрохлорид, тинідазол;

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

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

оболонка: Опадрай жовтий 31F 52949 (гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); макрогол 4000; заліза оксид жовтий (E172)).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування.

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

Показання.

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

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

Протипоказання.

Препарат не призначають хворим з підвищеною чутливістю до ципрофлоксацину або до інших фторхінолонів, тинідазолу або до інших похідних нітроїмідазолу, а також до будь-якого компоненту препарату в анамнезі.

Препарат протипоказаний у разі наявності органічних уражень нервової системи та захворювань крові. Одночасне застосування з тизанідином.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослим рекомендується наступне дозування: 1 таблетка 2 рази на добу.

Максимальна добова доза становить 2 таблетки Цифрану СТ.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну 30 мл/хв і менше, пацієнтам літнього віку і пацієнтам з низькою масою тіла слід призначати половину середньої дози.

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

Курс лікування при гострих неускладнених інфекціях – від 1 до 7 днів, при лікуванні ускладнених та хронічних рецидивуючих інфекцій – 10-14 днів. При інфекціях, спричинених стрептококами, лікування слід продовжити як мінімум 10 днів для уникнення ризику розвитку ускладнень у віддаленому періоді.

При інфекціях, спричинених *Chlamydia*, курс лікування також має тривати щонайменше 10 днів. При остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців. У хворих зі зниженим імунітетом лікування слід проводити протягом усього періоду нейтропенії. Прийом Цифрана СТ необхідно продовжувати протягом 2-х днів після зникнення симптомів захворювання.

Побічні реакції.

Спричинені ципрофлоксацином.

Інфекції та інвазії:

кандидоз – нечасто;

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

Порушення з боку кровотворної і лімфатичної систем:

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

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

Порушення з боку імунної системи:

алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк – рідко;

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

Психічні розлади:

психомоторна збудливість/тривожність – нечасто;

сплутаність свідомості і дезорієнтація, неспокій, підвищена сонливість, депресія, галюцинації – рідко;

психози – дуже рідко.

Порушення з боку нервової системи:

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

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

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

периферична нейропатія та полінейропатія.

Порушення з боку органів зору:

порушення зору – рідко;

порушення сприйняття кольорів – дуже рідко.

Порушення з боку органів чуття і лабіринтні розлади:

дзвін у вухах, глухота – рідко;

порушення слуху – дуже рідко.

Порушення з боку серцево-судинної системи:

тахікардія – рідко;

вазодилатація, зниження артеріального тиску, непритомність – рідко;

васкуліти – дуже рідко;

подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія.

Порушення з боку системи дихання:

диспное (включаючи астматичні стани) – рідко.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:

анорексія – нечасто;

гіперглікемія – рідко.

нудота, діарея – часто;

блювання, гіркота у роті, біль в епігастрії, диспептичні розлади, метеоризм – нечасто;

панкреатит – дуже рідко.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів:

транзиторне підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія – нечасто;

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

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

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини:

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

реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирів – рідко;

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

Розлади з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:

артралгії – нечасто;

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

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

Розлади з боку сечовидільної системи:

порушення функції нирок – нечасто;

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

Розлади з боку організму в цілому:

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

набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз) – рідко;

порушення ходи – дуже рідко.

Відхилення лабораторних показників:

підвищення рівня печінкових ферментів (ALT, AST, лужна фосфатаза), порушення функції печінки,

підвищення рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові – нечасто;

зміна показників протромбіну – рідко; підвищення рівнів амілази і ліпази – дуже рідко.

Спричинені тинідазолом.

Небажані ефекти відзначали нечасто, вони були легкими та минали самостійно.

Порушення з боку нервової системи: атаксія, судоми (рідко), запаморочення, головний біль, гіпестезія, парестезія, периферична нейропатія, сенсорні порушення, вертиго, припливи.

Травний тракт: біль у животі, відчуття гіркоти в роті, металевий присмак у роті, анорексія, діарея, наліт на язичку, глосит, стоматит, нудота, блювання.

Система крові та кровотворення: минуща лейкопенія.

Шкіра та придатки: реакції гіперчутливості (іноді тяжкі) у вигляді шкірних висипань (петехіальних, макульозних, уртикарних), свербіжу, піперемії, кропив'янки та ангіоневротичного набряку.

Сечовидільна система: забарвлення сечі у темний колір.

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

Передозування.

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

Специфічний антидот невідомий.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Тинідазол проникає у грудне молоко, де його виявляють протягом більше 72 годин після застосування.

Жінкам не слід годувати груддю під час застосування препарату та протягом принаймні 3-х днів після відміни препарату.

Діти.

Не застосовувати дітям.

Особливості застосування.

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

Інфекції статевих шляхів.

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

Порушення серцевої діяльності.

Ципрофлоксацин, який входить до складу Цифран СТ, асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Загалом пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати Ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QT (наприклад антиаритмічні препарати класу Ia або III), та хворим із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад пролонгація QT в анамнезі, некоригована гіпокаліємія).

Травний тракт.

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

Може спостерігатися минуле збільшення активності трансаміназ, лужної фосфатази або холестатична жовтяниця, особливо у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки.

Нервова система.

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

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

Підвищена чутливість до препарату.

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

Кістково-м'язова система.

При будь-яких ознаках тендиніту (наприклад болюча припухлість) необхідно негайно припинити лікування ципрофлоксацином, уникати фізичного навантаження.

Розрив сухожилля (переважно ахіллових сухожиль) спостерігався переважно при застосуванні препарату особам літнього віку або ж у зв'язку з попереднім лікуванням глюкокортикостероїдами.

Шкіра.

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

Цитохром P 450.

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ензимів 1A2 цитохрому P450. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, що метаболізуються цими ензимами, таких як теофілін, метилксантин, кофеїн, дулоксетин, клозапін та інші, бо збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові може викликати специфічні побічні ефекти. Під час лікування та щонайменше протягом 72 годин після лікування Цифраном СТ (через наявність тинідазолу) слід уникати вживання алкогольних напоїв, враховуючи можливість антабусоподібної реакції (припливи, колікоподібний біль у животі, тахікардія).

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

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні Цифрану СТ та антиаритмічних препаратів класу Ia або III, оскільки ципрофлоксацин може посилювати пролонгацію інтервалу QT. Одночасне застосування препаратів ципрофлоксацину з препаратами заліза, фосфат-зв'язуючими полімерами (наприклад севеламер), сукралфатом та антацидними засобами, які містять магній, алюміній, кальцій, і препаратами з великою буферною ємністю (наприклад антиретровірусні) знижує інтенсивність всмоктування ципрофлоксацину. У зв'язку з цим Цифран СТ слід призначати за 1-2 години до або через 4 години після прийому зазначених препаратів. Вказане обмеження не стосується класу блокаторів H₂-рецепторів.

При сумісному застосуванні ципрофлоксацину та омепразолу може відзначитися незначне зниження максимальної концентрації препарату у плазмі крові і зменшення площі під кривою «концентрація-час». Сумісне застосування Цифрану СТ та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних ефектів. У поодиноких випадках такі побічні ефекти можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну у сироватці крові та адекватно знижувати його дозу.

Після одночасного застосування Цифрану СТ та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомлялося про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові. Комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (включаючи ацетилсаліцилову кислоту) може провокувати судоми. При одночасному застосуванні Цифрану СТ та циклоспорину в окремих випадках спостерігалося підвищення концентрації сироваткового креатиніну, тому таким пацієнтам необхідний частий контроль цього показника (двічі на тиждень).

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

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

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

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може супроводжуватися підвищенням концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися ймовірність виникнення побічних явищ, спричинених метотрексатом. У зв'язку з цим за пацієнтами, які одержують комбіновану терапію метотрексатом і ципрофлоксацином, необхідно встановити ретельне спостереження.

Метоклопрамід прискорює абсорбцію ципрофлоксацину, внаслідок чого скорочується період досягнення максимальної концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові (на біодоступність останнього це не впливає). У результаті клінічного дослідження за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{\max} - в 7 разів, діапазон - у 4-21 раз; збільшення показника «площа під кривою співвідношення концентрація – час» (AUC) - у 10 разів, діапазон: 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові пов'язані гіпотензивні та седативні побічні явища. Таким чином, одночасне застосування ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане.

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ізоензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до збільшення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксацином, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину. Ципрофлоксацин можна застосовувати у комбінаціях з азлоциліном і цефтазидином при інфекціях, спричинених *Pseudomonas*; з мезлоциліном, азлоциліном та іншими ефективними бета-лактамами антибіотиками – при стрептококових інфекціях; з ізоксазолпеніцилінами, ванкомицином – при стафілококових інфекціях; з метронідазолом, кліндамицином – при анаеробних інфекціях.

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

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

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

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

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

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Препарат є комбінацією двох відомих антибактеріальних засобів – ципрофлоксацину і тинідазолу.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, який відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, необхідній для нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат чинить швидку та виражену бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Виявляє високу ефективність майже щодо всіх грамнегативних і грампозитивних збудників. До ципрофлоксацину чутливі *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Nafnia* spp., *Edwardsiella* spp., *Proteus* (як індолпозитивні, так і індолнегативні штами), *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia*, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter* spp., *Pseudomonas* spp. (у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella*, *Moraxella* spp., *Branhamella* spp., *Acinetobacter* spp., *Brucella* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Corinebacterium*, *Chlamidia*, а також плазмідні форми бактерій.

Як показано за даними досліджень *in vitro*, а також шляхом застосування сурогатного маркера, ципрофлоксацин активний проти *Bacillus anthracis*.

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

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

Enterococcus faecium,

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

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

Тинідазол є похідним 5-нітроїмідазолу із заміщеним імідазоловим компонентом, який здатен діяти проти анаеробних бактерій і найпростіших. Механізм дії тинідазолу на анаеробні бактерії та найпростіші пов'язують з проникненням препарату у клітини мікроорганізмів та з ушкодженням ДНК чи пригніченням її синтезу.

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

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

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

Фармакокінетика.

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

Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 60-120 хвилин. Біодоступність препарату становить близько 70-80 %. Об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги 2-3 л/кг. Оскільки зв'язування ципрофлоксацину з білками незначне (20-30 %), а речовина знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі, майже вся кількість введеного препарату може вільно дифундувати в екстравазальний простір. У зв'язку з цим концентрації ципрофлоксацину в деяких рідинах і тканинах організму можуть у багато разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові (зокрема відзначається висока концентрація в жовчі). Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (близько 45 % у незміненому вигляді, близько 11 % у вигляді метаболітів). Через кишечник виділяється решта дози (близько 20 % – у незміненому вигляді, приблизно 5-6 % – у вигляді метаболітів). Нирковий кліренс становить 3-5 мл/хв/кг, загальний кліренс – 8-10 мл/хв/кг. Період напіввиведення становить 3-5 годин. У зв'язку з тим, що препарат виводиться різними шляхами, збільшення періоду напіввиведення спостерігається лише при значному порушенні функції нирок (можливе збільшення цього показника до 12 годин).

Тинідазол швидко та повністю всмоктується при застосуванні внутрішньо.

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

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С, в сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Ранбаксі Лабораторіз Лімітед, Індія,
Ranbaxy Laboratories Limited, India.

Місцезнаходження. Плот № В-2, Мадкаї Індастріал Істейт, Понда, Гоа 403404, Індія,
Plot № В-2, Madcai Industrial Estate, Ponda, Goa 403404, India.