



ЭКОЦИФОЛ®

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Регистрационный номер: ЛС-000467

Торговое название препарата: Экоцифол®

Международное непатентованное название: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Состав на одну таблетку:

активное вещество:	ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	582,21 мг
(в пересчете на ципрофлоксацин)		500,0 мг
вспомогательные вещества:		
лактолоза	600,0 мг	
повидон низкомолекулярный	28,0 мг	
кроскармеллоза натрия	65,0 мг	
целлюлоза микрокристаллическая	60,0 мг	
магния стеарат	10,0 мг	
крахмал кукурузный	Достаточное количество до получения таблетки без оболочки, массой 1400,0 мг	
вспомогательные вещества оболочки:		
	Достаточное количество до получения таблетки с оболочкой, массой 1440,0 мг	
гипромеллоза	19,04 мг	
макрогол-4000	8,32 мг	
тальк	2,2 мг	
титана диоксид	10,44 мг	

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые. На поперечном разрезе белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Противомикробное средство, фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02

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 ципрофлоксацина осуществляется посредством ингибирования бактериальных топоизомераз II типа (топоизомераз II (ДНК-гираза) и топоизомераз IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериального ДНК.

Механизмы резистентности

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

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

Тестирование чувствительности *in vitro*

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

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

Микроорганизм	Чувствительный [мг/л]	Резистентный [мг/л]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,5	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1	>1
<i>Staphylococcus¹ spp.</i>	≤1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae²</i>	<0,125	>2
<i>Haemophilus influenzae u Moraxella catarrhalis³</i>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,03	>0,06
<i>Neisseria meningitides</i>	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤0,5	>1

1. *Staphylococcus spp.* - пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией.
2. *Streptococcus pneumoniae* - диккий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и, таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.
3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно-чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. *Haemophilus spp./Moraxella spp.* - возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина, 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.
4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определяются 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 (диаметр зоны [мм]) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже.

Институт клинических и лабораторных стандартов.

Пограничные значения МИК (мг/л) и диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков.

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^b
<i>Haemophilus spp.</i>	<1 ^a	-	-
	>21 ^b	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^a	0,12-0,5 ^a	>1 ^a
	>41 ^a	28-40 ^a	<27 ^a
<i>Neisseria meningitides</i>	<0,03 ^a	0,06 ^a	>0,12 ^a
	>35 ^a	33-34 ^a	<32 ^a
<i>Bacillus anthracis</i>	<0,25 ^a	-	-
<i>Yersinia pestis</i>	<0,5 ^a	-	-

^a Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САНМБ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °С 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 в течение 24 ч.)
^b Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агара Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2°С в течение 16-18 ч.

^c Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35°С±2°С в течение 20-24 ч.

^d Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5% СО₂ при температуре 35°С±2°С в течение 16-18 ч.

^e Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и растворов агара для МИК) с применением гоноккоккового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36 °С ± 1 °С (не превышающей 37 °С) в 5% СО₂ в течение 20-24 ч.

^f Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САНМБ) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% СО₂ при 35 °С ± 2 °С в течение 20-24 ч.

^g Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САНМБ) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35°С ± 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 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 tularensis*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis*.

Анаэробные микроорганизмы:

Mobiluncus spp.

Другие микроорганизмы:

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

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter 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 urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1-2 ч. Биодоступность составляет около 70-80%. Значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация - время» (AUC) возрастают пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20-30%; активное вещество присутствует в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма. Объем распределения в организме составляет 2-3 л/кг. Концентрация ципрофлоксацина в тканях значительно превышает концентрацию в сыворотке крови.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфаципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формиципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налдиджировой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Выведение

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество - через желудочно-кишечный тракт. Почечный клиренс составляет 0,18-0,3 л/ч/кг, общий клиренс - 0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных с неизменной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Показания к применению:

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей, за исключением инфекций тяжелой степени тяжести. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.*,
- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), за исключением инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* или стафилококкам,
- 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),
- инфекции кожи и мягких тканей,
- инфекции и/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*.

Дети:

• профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

Противопоказания.

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину или вспомогательным веществам, а также другим препаратам из группы фторхинолонов; одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости), возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета, кроме профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы), беременность, период лактации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Безопасность применения ципрофлоксацина у беременных не установлена. Однако на основании результатов исследований на животных нельзя полностью исключить вероятность неблагоприятного воздействия на суставные хрящи новорожденных, в связи с этим ципрофлоксацин не следует назначать беременным женщинам. В то же время в ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было. Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных, ципрофлоксацин не следует назначать кормящим женщинам.

С осторожностью.

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания (депрессия, психоз), эпилепсия, органические поражения головного мозга или инсульт, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипонатриемии, гипомagneмии), одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), одновременное применение с ингибиторами изоферментов СYP4501 A2, (в том числе теодиолин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, глибенкламид, оланzapин), миастения gravis, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Способ применения и дозы.

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Если препарат применяется натошак, активная субстанция всасывается быстрее. В этом случае таблетки 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 препарата Экоцифол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции дыхательных путей, за исключением инфекций тяжелой степени тяжести	2x500мг
Инфекции мочеполовой системы: острые, неосложненные цистит у женщин (до менопаузы)	от 1x500 мг до 2x500 мг
осложненные аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 1x500 мг от 2x500 мг от 2x500 мг
Гонорея экстрараментарная острая, неосложненная	1x500 мг
Диарея	2x500 мг
Другие инфекции (см. «Показания к применению»)	2x500 мг
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	2x500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1x500 мг

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 препарата Экоцифол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг у детей

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2x15 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 1,9	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 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.

2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин / 1,73 м² и менее (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 2 мг /100 мл или более, максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки. В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг (1 таблетка препарата по 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;
- от 7 до 14 дней при других инфекциях.

При инфекциях, вызванных *Chlamydia spp.*, лечение следует продолжать не менее 10 дней.

Побочное действие.

СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ				
	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 нейропатия и полинейропатия
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		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				
	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей неутонченной этиологии	Петехии Мультиформная эритема малых форм Уловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (эксудативная эксудативная 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 Скелетно-мышечная боль (в том числе боль в конечностях, боль в спине, боль в груди)	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		
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение концентрации 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 применении таблетчатой терапии цiproфлоксацином (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, нарушение 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 артритов.
Передозировка.
В случае передозировки при пероральном приеме в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек. Поэтому в случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи с целью предотвращения кристаллурии), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать магний и кальций содержащие антациды, которые снижают абсорбцию цiproфлоксацина. С помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество цiproфлоксацина (менее 10 %).
Взаимодействие с другими лекарственными средствами.
Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT.
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цiproфлоксацина, 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»).
Образование желчных соединений
Одновременный прием таблетированных форм цiproфлоксацина и катион-содержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сульфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеаламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание цiproфлоксацина. В таких случаях, цiproфлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа до, либо через 4 часа после приема этих препаратов. Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H2-гистаминовых рецепторов.
Прием пищи и молочных продуктов
Следует избегать одновременного применения цiproфлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание цiproфлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание цiproфлоксацина.
Омега-3
При одновременном применении цiproфлоксацина и препаратов, содержащих омега-3, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

Теофиллин
Одновременное применение цiproфлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и соответственно, возникновение теофиллино-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 Р450).
Другие производные ксантина
Одновременное применение цiproфлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (оксентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.
Нестероидные противовоспалительные препараты.
Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.
Циклоспорин
При одновременном применении цiproфлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное прекожащее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях, необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.
Пероральные гипогликемические средства
При одновременном применении цiproфлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфаниламочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»).

Пробенецид замедляет скорость выведения цiproфлоксацина почками. Одновременное применение цiproфлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации цiproфлоксацина в плазме крови.
Фенитоин
При одновременном применении цiproфлоксацина 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 цiproфлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.
Метотрексат
При одновременном применении метотрексата и цiproфлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременную терапию метотрексатом и цiproфлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.
Тизанидин
В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении цiproфлоксацина 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 цiproфлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.
Дулоксетин

В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флуоксамина), может привести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с цiproфлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении цiproфлоксацина и дулоксетина.

Ролинирол
Одновременное применение ролинирола и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC ролинирола на 60 и 84 %, соответственно. Следует контролировать неблагоприятные эффекты ролинирола во время его совместного применения с цiproфлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин
В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и цiproфлоксацина, 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 цiproфлоксацином, возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия (см. раздел «Особые указания», Цитохром Р450).

Клозапин
При одновременном применении клозапина и цiproфлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней, наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-деметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с цiproфлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел «Особые указания», Цитохром Р450).

Силденафил
При одновременном применении у здоровых добровольцев цiproфлоксацина 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 цiproфлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокуона, 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 цiproфлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения цiproфлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Особые указания.
Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями
Монотерапия цiproфлоксацином не является подходящим методом лечения тяжелых инфекций, в том числе при подозрении на инфекцию, вызванную грамположительными и/или анаэробными микроорганизмами. В таких случаях, необходимо назначение соответствующих антибактериальных препаратов.
Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae
Препарат не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных Streptococcus pneumoniae, из-за его ограниченной эффективности в отношении возбудителя.
Инфекции мочеполовой системы
При лечении пациентов с эпидидимоорхитом и воспалительными заболеваниями органов таза следует учитывать, что данные инфекции могут быть вызваны штаммами Neisseria gonorrhoeae, резистентными к фторхинолонам. Эмпирическое назначение цiproфлоксацина для лечения таких пациентов возможно только в комбинации с другими антибактериальными препаратами, активными в отношении данного возбудителя (например, цефалоспорины). Если на фоне терапии цiproфлоксацином в течение 3 суток не отмечено клинического улучшения состояния пациента, терапия должна быть изменена. При назначении цiproфлоксацина пациентам с инфекциями мочевыводящих путей следует учитывать локальные данные по резистентности к фторхинолонам Escherichia coli (наиболее частый возбудитель инфекций мочевыводящих путей).

Дефицит алькозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)
У пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ, получающих цiproфлоксацин, отмечались гемолитические реакции. Назначение цiproфлоксацина данной категории пациентов возможно только в том случае, когда потенциальная польза от применения препарата превышает возможный риск. Необходим тщательный контроль над состоянием пациентов.
Резистентность
Во время или после завершения курса лечения цiproфлоксацином возможны явления избыточного роста штаммов резистентных микроорганизмов, в том числе без клинических признаков суперинфекции. Риск появления резистентных штаммов особенно высок в случае проведения длительных курсов терапии, лечения нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций и/или в случае инфекций, вызванных представителями Staphylococcus spp. и Pseudomonas spp.

Инфекции брюшной полости
На сегодняшний день данные по эффективности применения цiproфлоксацина для лечения пациентов с послеоперационными инфекциями брюшной полости ограничены.
Диарея путешественников
Перед назначением препарата следует принять во внимание данные по распространенности резистентности к фторхинолонам в странах, посещенных пациентом перед развитием заболевания.
Инфекции костей и суставов
При лечении инфекций указанной локализации цiproфлоксацин следует назначать в комбинации с другими антибактериальными препаратами с учетом результатов микробиологического исследования.
Легочная форма сибирской язвы
Данные об эффективности препарата цiproфлоксацина в лечении данного заболевания основываются в основном на данных чувствительности микроорганизмов в экспериментах in vitro и на животных. Данные по применению препарата для лечения заболевания у людей ограничены, следует обращаться к национальным или международным рекомендациям.

Нарушения зрения
В случае появления признаков нарушения зрения или любых других побочных эффектов со стороны органа зрения следует проконсультироваться со специалистом-офтальмологом.
Применение у детей и подростков
Было установлено, что цiproфлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артритию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения цiproфлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов и приемом препарата. Цiproфлоксацин следует назначать детям и подросткам в строгом соответствии с рекомендациями по лечению пациентов данной возрастной категории. Не рекомендуется использовать цiproфлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования Bacillus anthracis). Вследствие риска развития нежелательных эффектов со стороны костей и суставов, детям препарат следует назначать только после тщательной оценки потенциальной пользы и риска терапии.

Опорно-двигательный аппарат
Пациентам с тяжелой миастенией следует применять препарат с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.
При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) применение препарата следует прекратить, исключить физические нагрузки, а также проконсультироваться с врачом.

При приеме препарата 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 цiproфлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение кортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. Цiproфлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов.
Гипогликемия

Как и на фоне приема других фторхинолонов, при применении цiproфлоксацина возможно снижение концентрации глюкозы в плазме крови, главным образом у пациентов, страдающих сахарным диабетом, особенно пожилого возраста. При назначении цiproфлоксацина пациентам с сахарным диабетом необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

Нервная система
Цiproфлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевание 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, цiproфлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении цiproфлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении судорог, применение препарата следует прекратить. Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая препарат цiproфлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершённых (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата цiproфлоксацин и сообщить об этом врачу.
У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая препарат цiproфлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациенту следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Нарушения со стороны сердца
Цiproфлоксацин 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 цiproфлоксацин 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 интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT), некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомagneмия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия.

Гиперчувствительность
Иногда уже после приема первой дозы цiproфлоксацина может развиваться 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 цiproфлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.
Желудочно-кишечный тракт
При возникновении во время или после лечения цiproфлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.
Гепатобилиарная система

При применении цiproфлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот - прием цiproфлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочное действие»).
У пациентов, принимающих цiproфлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Кожные покровы
При приеме препарата Экоцифол® 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 напоминая солнечные ожоги, см. раздел «Побочное действие»).

Цитохром Р450
Известно, что цiproфлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Экоцифол® и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как тизанидин, теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ролинирол, клозапин, оланзапин, так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма цiproфлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.
Кристаллурия
Так как цiproфлоксацин выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). При применении цiproфлоксацина сообщалось о случаях развития кристаллурии. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.
Бактериологическое исследование Mycobacterium tuberculosis
В условиях in vitro цiproфлоксацин может мешать бактериологическому исследованию Mycobacterium tuberculosis, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих препарат.

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами.
Во время лечения следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг.
По 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10 таблеток во флакон из пластика с навинчиваемой крышкой или банку полимерную с навинчиваемой крышкой.
По 2 контурные ячейковые упаковки или 1 флакон или 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
2 года. Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска из аптеки
Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/организация принимающая претензии:
ОАО «АВВА РУС», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д.30, корп.9.
Тел/факс: (495) 956-75-54.
aova.com.ru
eoantibiotic.ru
Адрес места производства:
ОАО «АВВА РУС», Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53а.
Тел. +7 (8332) 25-12-29; +7 (495) 956-75-54

