ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ЦИПРИНОЛ® СР
CIPRINOL® SR

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Ципринол® СР
Международное непатентованное название: ципрофлоксацин.
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Состав
1 таблетка содержит:
ЯДРО:
Действующее вещество:
ципринол полуфабрикат-гранулы, 709 мг (что соответствует 500 мг ципрофлоксацина) [100 г полуфабриката-гранул содержат ципрофлоксацина 70,5219 г, натрия алгинат, натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, гипролозу].
Вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.
ОБОЛОЧКА: Опадрай-Y-1-7000 (состав Опадрай-Y-1-7000: гипромеллоза, титана диоксида и макрогол 400).

Описание
овальные, двояковыпуклые, таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.
Код АТХ: J01MA02.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к др. антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим др. антибиотикам. Ципрофлоксацин действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя. К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Providencia spp., Morganella morganii, Vibrio spp., Yersinia spp.), другие грамотрицательные бактерии (Haemophilus spp., Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Aeromonas spp., Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Campylobacter jejuni, Neisseria spp.); некоторые внутриклеточные возбудители: Legionella pneumophila, Brucella spp., Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium (расположенная внутриклеточно).

К ципрофлоксацину чувствительны также грамположительные аэробные бактерии: Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae). Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, устойчивы и к ципрофлоксацину.

Чувствительность бактерий Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis умеренная.

К препарату резистентны Corynebacterium spp., Bacteroides fragilis, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides.

Действие препарата в отношении Treponema pallidum изучено недостаточно.

Как in vitro, так и in vivo к ципрофлоксацину также чувствителен Bacillus anthracis.

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме ципрофлоксацин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная плазменная концентрация (C_{max}) достигается через 6 часов после приема внутрь и зависит от дозы препарата. По сравнению с ципрофлоксацином с немедленным высвобождением вещества в дозе 250 мг, принимаемым дтва раза в день, C_{max} Ципринола СР, принимаемого один раз в день, выше; при этом показатели площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в течение суток эквивалентны.

Фармакокинетика ципрофлоксацина (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой).

	C_{max} (нг/мл)	$AUC_{0-24ч}$ (нг·ч/мл)	Период полувыведения ($T_{1/2}$) (ч)	Время, необходимое для достижения максимальной концентрации (TC_{max}) (ч)
Ципрофлоксацин пролонгированного действия 500мг × 1 раз/сутки	1264,7	7612,4	5	3,6

Биодоступность препарата составляет 50-85%. $T_{1/2}$ пожилых пациентов может быть удлинен.

Распределение

Ципрофлоксацин связывается с белками плазмы на 20-40%.

Объем распределения после перорального приема ципрофлоксацина варьирует от 1,74 до 5 л/кг в равновесном состоянии, что свидетельствует об активном проникновении ципрофлоксацина в ткани.

Высокие концентрации препарата наблюдаются в желчи, легких, почках, печени, желчном пузыре, матке, семенной жидкости, ткани предстательной железы, миндалинах, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках. Концентрация препарата в этих тканях выше, чем в сыворотке. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в кости, глазную жидкость, бронхиальный секрет, слюну, кожу, мышцы, плевру, брюшину, лимфу. В спинномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация при невоспаленных мозговых оболочках составляет 6-10% от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных – 14-37% (что превышает минимально подавляющую концентрацию для большинства энтеробактерий).

Ципрофлоксацин проникает через плаценту.

Метаболизм

Метаболизируется в печени (15-30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин).

Выведение

Ципрофлоксацин выводится преимущественно почками: около 50% неметаболизированного препарата и активных метаболитов, а также 11-12% неактивных метаболитов. До 8% метаболитов выводятся через кишечник.

Показания к применению

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами:

- дыхательных путей: пневмония (за исключением пневмококковой пневмонии), острый бронхит и обострение хронического бронхита, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз (если возбудителем является грамотрицательные бактерии, особенно Pseudomonas aeruginosa);
- уха, горла и носа: острый средний отит, синусит, мастоидит;
- почек и мочевыводящих путей: неосложненные и осложненные инфекции нижних и верхних отделов мочевого тракта (уретрит, цистит, пиелонефрит);
- органов малого таза и половых органов (эпидидимит, простатит, сальпингит, эндометрит, оофорит, тубулярный абсцесс и пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз);
- органов брюшной полости: внутрибрюшинный абсцесс, холецистит, холангит (в комбинации с метронидазолом или клиндамицином), инфекционная диарея: сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера, брюшной тиф, диарея путешественников, бактерионосительство Salmonella typhi.
- кожи и мягких тканей: инфицированные язвы, инфицированные раны, абсцессы, флегмона, инфекции наружного слухового прохода, инфицированные ожоги;
- опорно-двигательного аппарата: остеомиелит, септический артрит;

- Инфекции у больных со сниженным иммунитетом (на фоне терапии иммунодепрессантами или у пациентов с нейтропенией).
- Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы хинолонов или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период лактации.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет;

- Одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления (АД), сонливости).
- Псевдомембранозный колит;
- Выраженная почечная (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) и/или печеночная недостаточность;
- Заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, сниженный порог судорожной готовности, судорожный синдром в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения, психические заболеваниями).

С осторожностью: выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы (риск развития гемолитической анемии), терапия глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки. Препарат следует принимать после еды, таблетки проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Доза ципрофлоксацина зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функции почек у пациента.

Рекомендуемые схемы дозирования:

Показание	**Степень тяжести**	**Суточная доза**	**Кратность приема**	**Обычная продолжительность лечения***
Инфекционно-воспалительные заболевания уха, горла и носа	Легкие/умеренные	1000 мг	1 раз в сутки	10 дней
Инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов дыхательных путей: пневмония (за исключением пневмококковой пневмонии), острый бронхит и обострение хронического бронхита, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз (если возбудителем является грамотрицательные бактерии, особенно Pseudomonas aeruginosa)	Легкие/умеренные Тяжелые/осложненные	1000 мг 1500 мг	1 раз в сутки 1 раз в сутки	7-14 дней 7-14 дней
Инфекции почек и мочевыводящих путей	Острый неосложненный цистит Легкие/умеренные Тяжелые/осложненные	 500 мг 500 мг 1000 мг	 1 раз в сутки 1 раз в сутки 1 раз в сутки	 3 дня 7-14 дней 7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	Легкий/умеренный	1000 мг	1 раз в сутки	28 дней
Инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости: внутрибрюшинный абсцесс,	Осложненные	1000мг	1 раз в сутки	7-14 дней

холецистит, холангит (в комбинации с метронидазолом или клиндамицином)				
Инфекции кожи и мягких тканей	Легкие/умеренные Тяжелые/осложненные	1000 мг 1500 мг	1 раз в сутки 1 раз в сутки	7-14 дней 7-14 дней
Инфекционно-воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата: остеомиелит, септический артрит	Легкие/умеренные Тяжелые/осложненные	1000 мг 1500 мг	1 раз в сутки 1 раз в сутки	4-6 недель 4-6 недель
Инфекционная диарея	Легкая /умеренная/тяжелая	1000 мг	1 раз в сутки	5-7 дней
Брюшной тиф	Легкий/умеренный	1000 мг	1 раз в сутки	10 дней
Гонорея	Осложненная	500 мг	1 раз в сутки	3-5 дней

* лечение необходимо продолжать, как минимум, еще в течение 2 дней после исчезновения симптомов и признаков инфекции.

При тяжелых инфекциях лечение можно начинать с парентеральных форм препарата, в дальнейшем перейти на пероральный прием препарата.

У *пожилых людей* дозу препарата снижают в зависимости от клиренса креатинина, характера и степени тяжести инфекционного заболевания.

Дозирование для пациентов с нарушениями функции почек:

Клиренс креатинина	**Креатинин сыворотки**	**Доза**
> 50 мл/мин	< 120 мкмоль (< 1,4 мг/100 мл)	Обычная доза
30-50 мл/мин	120-179 мкмоль (1,4-1,9 мг/100 мл)	500-1000 мг/сут

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, боль в животе, метеоризм, анорексия, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз, псевдомембранозный колит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, возбуждение, судороги, тревожность, тремор, бессонница, «кошмарные» сновидения, периферическая парестезия (аномалия восприятия чувства боли), гиперестезия, гипостезии, потливость, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующие до состояний, в которых пациент может причинить себе вред, с суицидальными тенденциями), мигрень.

Со стороны органов чувств: нарушение вкуса и обоняния, потеря вкуса (транзиторная), нарушения зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха, транзиторная глухота (особенно для высоких частот).

Со стороны сердечно сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение артериального давления (АД), обморок, ощущение «приливов» крови к коже лица, тромбоз церебральных артерий, периферические отеки.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи,

альбуминурия, уретральные кровотечения, снижение азотовыделительной функции почек, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями и маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, васкулит, экзантема, узловая эритема, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стевенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактический шок, сывороточная болезнь.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий, миалгия, отек в области сустава.

Прочие: общая слабость, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит), повышенная светочувствительность

Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гиперурикемия, гипергликемия.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, головная боль и головокружение, нарушения со стороны печени и почек, кристаллурия и гематурия, в более тяжелых случаях спутанность, тремор, галлюцинации и судороги.

Лечение: симптоматическое, промывание желудка, назначение активированного угля и слабительных; обеспечить достаточное поступление жидкости. Специфический антидот неизвестен. Гемодиализ не оказывает клинического эффекта при интоксикации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ципрофлоксацина с *диданозином* всасывание ципрофлоксацина снижается вследствие образования комплексов ципрофлоксацина с содержащимися в диданозине алюминиевыми и магниевыми солями.

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах, повышает концентрацию и удлиняет период полувыведения *теофиллина и/или кофеина* (и др. ксантинов), *пероральных гипогликемических* препаратов (глибенкламида - что может привести к гипогликемии), *непрямых антикоагулянтов*, способствует снижению протромбинового индекса.

Ципрофлоксацин повышает C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза) и AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз) *тизанидина,* что повышает риск выраженного снижения АД и сонливости.

Одновременный прием с *нестероидными противовоспалительными препаратами* (исключая ацетилсалициловую кислоту) – повышает риск развития судорог.

Одновременный прием *антацидов, сукральфата*, а также *препаратов, содержащих ионы алюминия, цинка, кальция, железа или магния,* может вызвать снижение всасывания ципрофлоксацина, поэтому Ципринол СР необходимо принимать за 2 часа до приема антацидов или спустя 6 часов после их приема.

При одновременном применении ципрофоксацина и *циклоспорина* усиливается нефротоксическое действие циклоспорина (необходим контроль уровня креатинина крови 2 раза в неделю).

Одновременный прием ципрофлоксацина *и глюкокортикостероидов* может увеличить риск возникновения разрыва сухожилий.

Одновременное назначение ципрофлоксацина и фенитоина может приводить к увеличению или снижению сывороточной концентрации фенитоина.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, что приводит к уменьшению времени достижения его максимальной концентрации в плазме крови.

Совместное назначение *урикозурических препаратов* приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.
При сочетании с другими *противомикробными препаратами (бета-лактамы, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол)* обычно наблюдается синергизм: препарат может успешно применяться в комбинации с *азлоциллином и цефтазидимом* при инфекциях вызванных Pseudomonas spp.; с *мезлоциллином, азлоциллином* и другими *бета-лактамными антибиотиками* – при стрептококковых инфекциях; с *изоксазолилпенициллинами и ванкомицином* – при стафилококковых инфекциях; с *метронидазолом и клиндамицином* – при анаэробных инфекциях.
Одновременное использование *пробенецида* и ципрофлоксацина снижает почечный клиренс ципрофлоксацина, повышая его концентрации в плазме.
Одновременное введение ципрофлоксацина и *мексилетина* может привести к повышению концентрации мексилетина.
При одновременном применении с ципрофлоксацином снижается тубулярный транспорт метотрексата, что потенциально может привести к повышению его плазменных концентраций. При этом повышается риск токсического действия метотрексата. Пациентам, получающим терапию метотрексатом, необходимо находиться под тщательным медицинским наблюдением в период лечения ципрофлоксацином.

Особые указания
При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.
При возникновении болей в сухожилиях или при появлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить в связи с тем, что описаны отдельные случаи (преимущественно у пожилых пациентов одновременно получающих глюкокортикостероиды) воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами. Во время терапии ципрофлоксацином рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок.
В период лечения ципрофлоксацином, во избежание развития кристаллурии, недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы. Также необходимо обеспечить прием достаточного количества жидкости (под контролем диуреза) для соблюдения нормального диуреза и поддержания кислой реакции мочи.
В период лечения ципрофлоксацином следует избегать ультрафиолетового облучения (в том числе контакта с прямыми солнечными лучами).
В период терапии возможно увеличение протромбинового индекса (при проведении хирургических вмешательств следует контролировать состояние системы свертывания крови).
У пациентов с дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы назначение ципрофлоксацина может стать причиной развития гемолитической анемии.
Во время лечения пациенты не должны употреблять алкоголь.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими механизмами
Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном употреблении алкоголя).

Форма выпуска
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. 5 или 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 контурную ячейковую упаковку по 7

таблеток или 2 контурных ячейковых упаковки по 5 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
Список Б.
Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
ООО « КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д.50
Тел.: (495) 994-70-70,
Факс: (495) 994-70-78.
в сотрудничестве с КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в РФ:
123022, Москва, ул.2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41.
Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01

И.о. директора НЦЭСМП А.Н.Васильев

Генеральный директор
ООО «КРКА-РУС» Борис Веселич