МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципрофлоксацин-ФПО®

Регистрационный номер

Торговое наименование: Ципрофлоксацин-ФПО®

Международное непатентованное наименование: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

Действующее вещество: ципрофлоксацина гидрохлорид (в пересчете на активное вещество) 0,5 г;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, коллидон CL (кросповидон), аэросил (кремния диоксид коллоидный), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), полиэтилнгликоль 6000 (макрогол), титана диоксид.

Описание: таблетки, покрытые оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя.

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 (топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV), которые

97409

необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной 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 пенициллинов, 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/мл]	Резистентный [мг/мл]
Enterobacteriaceae	≤0,5	>1
Pseudomonas spp.	≤0,5	>1
Acinetobacter spp.	≤1	>1
Staphilococcus[1] spp.	≤1	>1
Streptococcus pneumoniae[2]	<0,125	>2
Haemophilus influenza и Moraxella catarrhalis[3]	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,03	>0,06

97409

Neisseria meningitides	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов[4]	≤0,5	>1

1. Staphilococcus spp. – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией.
2. Streptococcus pneumoniae – дикий тип S pnevmoniae не считается чувствительным к ципрофлоксацину и офлоксацину и, таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.
3. Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно чувствительные, встречаются очень редко и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими использующийся в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные. Haemophilus spp./Moraxella spp. – возможно выявление штаммов Haemophilus influenzae с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/мл). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных H.Influenzae, нет.
4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может отличаться 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 представлены в таблице ниже.

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

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
Enterobacteriaceae	<1[а]	2[а]	>4[а]
	>21[б]	16-20[б]	<15[б]
Pseudomonas aeuroginosa и другие бактерии, не относящиеся к семейству Enterobacteriaceae	<1[а]	2[а]	>4[а]
	>21[б]	16-20[б]	<15[б]

97409

Staphilococcus spp.	<1[а]	2[а]	>4[а]
	>21[б]	16-20[б]	<15[б]
Enterococcus spp.	<1[а]	2[а]	>4[а]
	>21[б]	16-20[б]	<15[б]
Haemophilus spp.	<1[в]	--	--
	>21[г]	--	--
Neisseria gonorrhoeae	<0,06[д]	0,12-0,5[д]	>1[д]
	>41[д]	28-40[д]	<27[д]
Neisseria meningitides	<0,03[е]	0,06[е]	>0,12[е]
	>35[ж]	33-34[ж]	<32[ж]
Bacillus anthracis Yersinia pestis	<0,25[а]	--	--
Francisella tularensis	<0,5[з]	--	--

а. этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-20 ч для штаммов Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeuroginosa, другим бактериям, не относящимся к семейству Enterobacteriaceae, Staphilococcus spp. и Bacillus anthracis; 20-24 ч. для Acinetobacter spp., 24 ч для Y. pestis (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 ч.)

б. этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-18 ч.

в. этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с Haemophilus influenza и Haemophilus parainphluenzae с применением бульонной тестовой среды для Haemophilus spp., (HTM), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35°С±2°С в течение 20-24 ч.

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

д. этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36°С±1°С (не превышающей 37°С) в 5% CO_2 в течение 20-24 ч.

е. этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при 35±2°С в течение 20-24 ч.

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

97409

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 saprophyticus, Streptococcus spp.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Aeromonas spp., Moraxella catarrhalis, Brucella spp., Neisseria meningitidis, Citrobacter koseri, Pasteurella spp., Francisella tularensi, Salmonella spp., Haemophillus ducreyi, Shigella spp., Haemophillius influensae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.

Анаэробные микроорганизмы: Mobiluncus spp.

Другие микроорганизмы: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Micoplasma hominis, Micoplasma 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, Esherichia 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., Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum, анаэробные микроорганизмы (за исключением Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Propionionibacterium acnes).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1-2 часа. Биодоступность составляет около 70-80%. Значения

97409

максимальной концентрации в плазме крови (Cmax) 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), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность in vitro, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой 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.

Взрослые

- Инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Hemofillus spp., Moraxella catarrhallis, Legionella spp. и стафилококками;

№ 97409

- Инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая Pseudomonas aeruginosa или стафилококки;
- Инфекции глаз;
- Инфекции почек и/или мочевыводящих путей;
- Инфекции половых органов, (включая аднексит, гонорею, простатит);
- Инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит);
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Сепсис;
- Инфекции и профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, 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.

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

Дети

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или вспомогательным веществам, а также другим препаратам из группы фторхинолонов;
- одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет - завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных Pseudomonas aeruginosa у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы);

97409

С осторожностью

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания (депрессия, психоз), эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, 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 гипокалиемии, гипомагниемии)), одновременное применение лекарственных препаратов удлиняющих интервала QT (в том числе антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP4501A2, (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин), миастения gravis, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пожилой возраст, органические поражения головного мозга или инсульт, снижение порога судорожной активности (или судорожные припадки в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ципрофлоксацин противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

В случае необходимости применения ципрофлоксацина у матери в период грудного вскармливания, кормление ребенка грудью следует прекратить до начала лечения.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Если препарат применяется натощак, 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

№ 97409

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципрофлоксацин-ФПО®, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2х500 мг до 2х750 мг
Инфекции мочеполовой системы: – острые, неосложнённые – цистит у женщин (до менопаузы) – осложненные – аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	 от 2х250 мг до 2х500 мг 1х500 мг от 2х500 мг до 2х750 мг от 2х500 мг до 2х750 мг
Гонорея – экстрагенитальная – острая, неосложненная	 1х500 мг
Диарея	2х500 мг
Другие инфекции (см. раздел «Показания к применению»)	2х500 мг
Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. - стрептококковая пневмония - рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких - инфекции костей и суставов - септицемия - перитонит В особенности при наличии Pseudomonas, Staphylococcus или Streptococcus	2х750 мг
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	2х500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных Neisseria meningitidis	1х500 мг

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет)

97409

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

Дети и подростки

При отсутствии других назначении следует придерживаться следующего режима дозирования:

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у детей от 5 до 17 лет) рекомендуемая доза ципрофлоксацина составляет 10 мг/кг веса внутривенно 3 раза в сутки (максимальная доза 1200 мг). Продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

Таблица 2. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципрофлоксацин-ФПО®, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг у детей

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)	2х20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2х15 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 м^2 (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.
2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м^2 и менее (тяжелая почечная

97409

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 Ципрофлоксацин-ФПО® по 500 мг).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Режим дозирования аналогичен описанному в подразделе «Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе».

Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени

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

Продолжительность терапии

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

Средняя продолжительность лечения:

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

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

Побочное действие

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

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

№ 97409

Часто (≥1/100- <1/10)	*Нечасто (≥1/1000- <1/100)*	*Редко (>1/10000- <1/1000)*	*Очень редко (<10000)*	*Частота неизвестна*
Инфекционные и паразитарные заболевания				
	Микотические суперинфекции	Псевдомембраноз-ный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом		
Со стороны системы кроветворения				
	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения, Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитоз	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения (угрожающая жизни) Угнетение костного мозга (угрожающее жизни)	
Со стороны иммунной системы				
		Аллергические реакции Аллергический отек/Ангионевро тический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (угрожающий жизни) Сывороточная болезнь	
Со стороны обмена веществ и питания				
	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия		
Психические расстройства				

97409

	Психомоторная гиперактивность /Ажитация	Спутанность сознания и дезориентация Тревожность Нарушение сновидений (ночные кошмары) Депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид) Галлюцинации	Психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)	
Со стороны центральной нервной системы				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гипестезия 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				

97409

		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	Нарушение 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	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема*), в том числе потенциально угрожающий жизни* Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), *в том числе потенциально угрожающий жизни*	Острая генерализованная пустулезная экзантема
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия Скелетно-мышечная боль (в том числе боль в конечностях, боль в спине, боль в груди)	Миалгии Артрит Повышение мышечного тонуса Мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	

97409

Со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность, Гематурия, Кристалурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость (гипергидроз)	Нарушение походки	
Лабораторные показатели				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение содержания протромбина Повышение активности амилазы		Повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

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

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

Часто	Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь
Нечасто	Тромбоцитопения, тромбоцитоз, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки.
Редко	Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

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 кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С

97409

помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (менее 10%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервалов QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса I A или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), (см. раздел «Особые указания»).

Образование хелатных соединений

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

Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продутов

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

Омепразол

При сочетанном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время».

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и, соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных неблагоприятных явлений; в очень редких случаях эти побочные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то

97409

рекомендуется проводить постоянный контроль за концентрацией теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина (см. раздел «Особые указания», Цитохром Р450).

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) 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 ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»).

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение препаратов, содержащих пробенецид, и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови.

Фенитоин

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

97409

Метотрексат

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

Тизанидин

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя «площадь под кривой зависимости концентрации от времени» (AUC) - в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в плазме крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина 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 флувоксамин) может вести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.

Ропинирол

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

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина,

97409

при одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия (см. раздел «Особые указания», Цитохром Р450).

Клозапин

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

Силденафил

При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение C_{max} и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Антагонисты витамина К

Совместное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Особые указания

Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями

Монотерапия ципрофлоксацином 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

97409

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 ципрофлоксацина для лечения таких пациентов возможно только в комбинации с другими антибактериальными препаратами, активными в отношении данного возбудителя (например, цефалоспоринами). Если на фоне терапии ципрофлоксацином в течение 3 суток не отмечено клинического улучшения состояния пациента, терапия должна быть изменена. При назначении ципрофлоксацина пациентам с инфекциями мочевыводящих путей следует учитывать локальные данные по резистентности к фторхинолонам *Escherichia coli* (наиболее частый возбудитель инфекций мочевыводящих путей).

Инфекции брюшной полости

На сегодняшний день данные по эффективности применения ципрофлоксацина 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 ципрофлоксацин следует назначать в комбинации с другими антибактериальными препаратами с учетом результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы

Данные об эффективности ципрофлоксацина в лечении данного заболевания основываются в основном на данных чувствительности микроорганизмов в экспериментах *in vitro* и на животных. Данные по применению ципрофлоксацина для лечения заболевания у людей ограничены, следует обращаться к национальным или международным рекомендациям.

Резистентность

Во время или после завершения курса лечения ципрофлоксацином 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, лечении нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций и/или в случае инфекций, вызванных представителями *Staphylococcus spp. и Pseudomonas spp.*

Применение препарата у детей и подростков

97409

Было установлено, что ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеет муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов и приемом препарата. Ципрофлоксацин следует назначать детям и подросткам в строгом соответствии с рекомендациями по лечению пациентов данной возрастной категории. Пациентам с муковисцидозом препарат должен назначаться специалистами, имеющими опыт лечения детей с данной патологией. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме осложнений муковисцидоза (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis).* Вследствие риска развития нежелательных эффектов со стороны костей и суставов, детям препарат следует назначать только после тщательной оценки потенциальной пользы и риска терапии.

Гиперчувствительность

Иногда после первой дозы препарата может развиться гиперчувствительность к препарату, 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 препарата следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Гипогликемия

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

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)

У пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ, получающих ципрофлоксацин, отмечались гемолитические реакции. Назначение ципрофлоксацина данной категории пациентов возможно только в том случае, когда потенциальная польза от применения препарата превышает возможный риск. Необходим тщательный контроль над состоянием пациента.

Нарушения зрения

97409

В случае появления признаков нарушения зрения или любых других побочных эффектов со стороны органа зрения следует проконсультироваться со специалистом-офтальмологом.

Нервная система

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт), в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, следует применять ципрофлоксацин только тогда, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая Ципрофлоксацин-ФПО®. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом врачу.

У пациентов, принимающих фторхинолоны, 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.

Кожные покровы

В период лечения препаратом Ципрофлоксацин-ФПО® следует избегать ультрафиолетового облучения (в том числе контакта с прямыми солнечными лучами). Лечение препаратом следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги).

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT. Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT; ципрофлоксацин следует применять с осторожностью в комбинации с препаратами,

97409

удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском 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 гипокалиемии, гипомагниемии)). У пожилых пациентов отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Желудочно-кишечный тракт

При возникновении во время или после лечения препаратом Ципрофлоксацин-ФПО® тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии симптомов заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, применение ципрофлоксацина следует прекратить. У пациентов, принимающих препарат и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфотазы или холестатическая желтуха.

Опорно-двигательный аппарат

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

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 ч после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. у пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. При возникновении болей в сухожилиях или при появлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить в связи с тем, что описаны отдельные случаи воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами. При первых признаках тендинита необходимо исключить физические нагрузки, а также проконсультироваться с врачом. Ципрофлоксацин следут применять с

97409

осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов.

Цитохром Р450

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP450 1A2, такими как ропинирол, оланзапин, теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин.

Повышение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо повышение рекомендованной суточной дозы, также в период лечения препаратом Ципрофлоксацин-ФПО® необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при соблюдении нормального диуреза и поддержании кислой реакции мочи. Так как ципрофлоксацин выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития кристаллурии.

В условиях *in vitro* ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию *Mycobacterium tuberculosis,* подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих препарат Ципрофлоксацин-ФПО®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими, потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.

По 5, 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или по 2 контурные ячейковые упаковки по 5 или по 7 таблеток, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

4 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

97409

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «ФП «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39 или ООО «Кировская Фармацевтическая Компания», Россия

612711, Кировская обл., Омутнинский район, пгт. Восточный, ул. Заводская, д. 1.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболенское».

142279, Россия, Московская обл., Серпуховский район, р. п. Оболенск, корп. 7-8. Тел./факс: (4967) 36-01-07. www.obolensk.ru

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007 ПЭСПИ

97409