

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ципринол, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципрофлоксацин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 750 мг ципрофлоксацина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с двух сторон.

Вид на изломе: почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Особо тяжелые инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами, представляющие угрозу жизни, инфекции дыхательных путей, в том числе стрептококковая пневмония, инфекции костей и суставов, осложненные инфекции мочевыводящих путей, инфекции половых органов, септицемия, перитонит, в особенности при наличии *Pseudomonas*, *Staphylococcus* или *Streptococcus*.

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципринол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг

Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
-----------	------------------------------------

<i>Инфекции мочеполовой системы:</i> • осложненные; • аднексит, простатит, орхит, эпидидимит.	$2 \times 750 \text{ мг}$ $2 \times 750 \text{ мг}$
<i>Особо тяжелые инфекции, представляющие угрозу жизни, в том числе:</i> • тяжелые инфекции дыхательных путей; • стрептококковая пневмония; • инфекции костей и суставов; • септицемия; • перитонит. В особенности при наличии <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	$2 \times 750 \text{ мг}$

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.

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:

- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости;
- 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.

В случае пропуска дозы препарата следует принять пропущенную дозу в любое время, но не позднее, чем за 6 часов до запланированного времени приема следующей дозы. Если до приема следующей дозы осталось менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует; лечение следует продолжить в соответствии с назначением с приема следующей

запланированной дозы. Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Креатинин плазмы (мг/100 мл)	Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при приеме внутрь
30–60	1,4–1,9	1000 мг

При КК 30–60 мл/мин (почечная недостаточность средней степени тяжести) или его концентрации в плазме крови 1,4–1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина для приема внутрь должна составлять 1000 мг.

В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Режим дозирования аналогичен описанному для пациентов с почечной недостаточностью.

Способ применения

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

Если препарат применяется натошак, действующее вещество 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципрофлоксацину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1.
- Нарушение функции почек (КК < 30 мл/мин), в том числе при непрерывном перитонеальном диализе.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

- Одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления (АД), сонливости).
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС): эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе);
- выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт;
- психические заболевания (депрессия, психоз);
- 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, гипомagneмией)); одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т. ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2 (в т. ч. теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин, агомелатин);
- у пациентов с миастенией gravis;
- у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- у пациентов пожилого возраста;
- у пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и (или) расслоением аорты, с заболеванием клапана сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит) (см. раздел 4.4.);

- у пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином.

Особые указания

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

При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

Препарат Ципринол не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванных Streptococcus pneumoniae, из-за его недостаточной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

При инфекциях половых путей, предположительно вызванных штаммами Neisseria gonorrhoeae, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать информацию о локальной резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя лабораторными тестами.

Инфекции мочевыводящих путей

Резистентность к фторхинолонам Escherichia coli, наиболее часто встречающегося возбудителя инфекций мочевыводящих путей, варьирует в зависимости от региона РФ. При назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность резистентности Escherichia coli к фторхинолонам.

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел 4.8.). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пациентов пожилого возраста также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью применять ципрофлоксацин одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел 4.5.), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, электролитным дисбалансом (например, при гипокалиемии,

гипомагниемии), а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8.).

В связи с этим фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза – риск» и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и (или) расслоением аорты, или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);
или дополнительно:
- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);
- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные глюкокортикостероиды.

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

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне

терапии ципрофлоксацином дисгликемия чаще может возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении ципрофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения ципрофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел 4.8.), 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 Ципринол следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

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 (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот, прием препарата Ципринол следует прекратить (см. раздел 4.8.).

У пациентов, принимающих препарат Ципринол и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Тяжелая миастения

Пациентам с тяжелой миастенией *gravis* следует применять препарат Ципринол с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

Тендинит и разрыв сухожилия

При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) необходимо разгрузить пораженную конечность, избегать любой лишней физической активности и применение препарата Ципринол следует прекратить, так как существует риск разрыва сухожилия, а также необходимо проконсультироваться с врачом.

При приеме препарата Ципринол могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия), иногда двухстороннего, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.8.). Риск развития тендинопатии может быть повышен у пациентов пожилого возраста во время сильной физической нагрузки, у пациентов, получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами, у пациентов с почечной недостаточностью или после трансплантации солидных органов.

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

Судороги

Препарат Ципринол, 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 нежелательных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел 4.8.). При возникновении судорог применение препарата Ципринол следует прекратить.

Психические реакции

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая препарат Ципринол. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершающихся (см. раздел 4.8.). В случае развития у пациента каких-либо нежелательных реакций со стороны ЦНС, в том числе психических расстройств, необходимо немедленно

отменить препарат Ципринол и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая препарат Ципринол, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Кожные покровы

При приеме препарата Ципринол 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 напоминает солнечные ожоги) (см. раздел 4.8.).

Нарушение зрения

В случае ухудшения зрения или появления какого-либо воздействия на глаза следует немедленно обратиться к окулисту.

Цитохром P450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ципринол и препаратов, метаболизируемых данными изоферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, оланзапин, ропинирол, агомелатин, так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызывать специфические нежелательные реакции. Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

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 Ципринол.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Очень редкие случаи длительных (продолжающихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, влияющих на различные (иногда на множество) системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психику и органы чувств), были зарегистрированы у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее имевшихся факторов риска.

Прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить при появлении первых признаков или симптомов любой серьезной нежелательной реакции и обратиться к врачу.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, у пациентов, получающих лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), (см. раздел 4.4.).

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 H₂-гистаминовых рецепторов.

Прием пищи и молочных продуктов

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 одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации ($C_{\max}$) препарата в плазме крови и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызывать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и соответственно возникновение теофиллин-индуцированных нежелательных реакций; в очень редких случаях эти нежелательные реакции 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 4.4., пункт «Цитохром P450»).

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Одновременное применение 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 плазме крови.

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел 4.8.).

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) концентрации 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 концентрации 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 ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность нежелательных реакций 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 следующее увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение $C_{\max}$ в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC – в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина может вызывать снижение АД 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 CYP1A2 (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 CYP1A2, приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC ропинирола на 60 % и 84 % соответственно. Следует контролировать неблагоприятные эффекты ропинирола во время

одновременного применения с ципрофлоксацином и в течение непродолжительного времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22 % при его внутривенном (в/в) введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина, при одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление нежелательных реакций вследствие их взаимодействия (см. раздел 4.8., пункт «Цитохром P450»).

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сыровоточных 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 одновременного применения с ципрофлоксацином и в течение непродолжительного времени после завершения комбинированной терапии (см. раздел 4.4., пункт «Цитохром P450»).

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

Одновременное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона) 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 международного нормализованного отношения (МНО). Следует часто контролировать МНО во время одновременного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение непродолжительного времени после завершения комбинированной терапии.

Агомелатин

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что флувоксамин, как мощный ингибитор изофермента CYP1A2, существенно подавляет метаболизм агомелатина, что приводит к повышению экспозиции агомелатина в 60 раз. Несмотря на отсутствие

доступных клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором изофермента CYP1A2, при одновременном применении препаратов можно ожидать аналогичные эффекты (см. раздел 4.4., пункт «Цитохром P450»).

Золпидем

Совместное применение ципрофлоксацина и золпидема не рекомендуется, поскольку оно может приводить к увеличению концентрации золпидема в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ципрофлоксацина противопоказано при беременности.

Безопасность применения ципрофлоксацина при беременности 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.

Лактация

Применение ципрофлоксацина противопоказано в период грудного вскармливания. Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных ципрофлоксацин не должен назначаться кормящим женщинам.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций указана следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
-	Грибковые суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным летальным исходом)	-	-
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
-	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения (угрожающая жизни) Угнетение костного мозга (угрожающее жизни)	-
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
-	-	Аллергические реакции Аллергический отек / Ангioneвротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок (угрожающий жизни) Сывороточная болезнь	-
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
-	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипогликемия	-	Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические средства или инсулин
<i>Эндокринные нарушения</i>				
				Синдром неадекватной секреции

				антидиуретического гормона (СНС АДГ)
<i>Психические нарушения*</i>				
-	Психомоторная гиперактивность /ажитация	Спутанность сознания и дезориентация Тревога Нарушение сновидений (ночные кошмары) Депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид) Галлюцинации	Психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)	Мания Гипомания Нервозность Нарушение памяти Нарушения внимания Делирий
<i>Нарушения со стороны нервной системы*</i>				
-	Головная боль Головокружение Нарушение сна Нарушение вкуса	Парестезия и дизестезия Гипестезия Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия (мозговая псевдотуморозная симптоматика)	Периферическая нейропатия и полинейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения*</i>				
-	-	Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	-
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*</i>				
-	-	Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	-
<i>Нарушения со стороны сердца**</i>				
-	-	Тахикардия	-	Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)**
<i>Нарушения со стороны сосудов**</i>				
-	-	Вазодилатация	Васкулит	-

		Снижение АД Обморок		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
-	-	Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)	-	-
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм	-	Панкреатит	-
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
-	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови Повышение концентрации билирубина в плазме крови	Нарушение функции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
-	Кожная сыпь Кожный 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 Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*</i>				
-	Артралгия	Миалгия Артрит	Мышечная слабость Тендинит	-

		Повышение мышечного тонуса, судороги	Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
-	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит	-	-
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения*</i>				
Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Повышенное потоотделение	Нарушение походки	-
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
-	Повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови	Изменение концентрации протромбина Повышение активности амилазы в плазме крови	-	Повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушения сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

** У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4.).

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

Частота развития следующих нежелательных реакций при в/в введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при в/в введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме внутрь.

Часто	Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, сыпь
Нечасто	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезия и дизестезия, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение АД, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки
Редко	Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушение обоняния, нарушение слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В случае передозировки при приеме внутрь 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 мониторировать функцию почек и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны

Код АТХ: J01MA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов.

Ципрофлоксацин обладает активностью в условиях *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Бактерицидное действие ципрофлоксацина осуществляется посредством ингибирования бактериальных топоизомераз II типа (топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Механизмы резистентности

Резистентность в условиях *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 инаktivации 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 в условиях 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]
Enterobacteriaceae	≤ 0,5	> 1
Pseudomonas spp.	≤ 0,5	> 1
Acinetobacter spp.	≤ 1	> 1
Staphylococcus ¹ spp.	≤ 1	> 1
Streptococcus pneumoniae ²	< 0,125	> 2
Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis ³	≤ 0,5	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,03	> 0,06
Neisseria meningitidis	≤ 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 – дикий тип S. pneumoniae 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 используемый 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, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для тех видов микроорганизмов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для конкретного 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 тяжелых 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 для МИК (мг/л) и для диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков

Микроорганизмы	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
Enterobacteriaceae	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16–20 ^b	< 15 ^b
Pseudomonas aeruginosa и другие бактерии, не относящиеся к семейству Enterobacteriaceae	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16–20 ^b	< 15 ^b
Staphylococcus spp.	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16–20 ^b	< 15 ^b
Enterococcus spp.	< 1 ^a	2 ^a	> 4 ^a
	> 21 ^b	16–20 ^b	< 15 ^b
Haemophilus spp.	< 1 ^b	-	-
	> 21 ^г	-	-
Neisseria gonorrhoeae	< 0,06 ^д	0,12–0,5 ^д	> 1 ^д
	> 41 ^д	28–40 ^д	< 27 ^д
Neisseria meningitidis	< 0,03 ^е	0,06 ^е	> 0,12 ^е
	> 35 ^ж	33–34 ^ж	< 32 ^ж

Bacillus anthracis	< 0,25 ^a	-	-
Yersinia pestis			
Francisella tularensis	< 0,5 ³	-	-

- а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °C в течение 16–20 часов для штаммов Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, другим бактериям, не относящимся к семейству Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Enterococcus spp. и Bacillus anthracis: в течение 20–24 часов для Acinetobacter spp., 24 часов для Y. pestis (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 часов).
- б. 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 °C в течение 16–18 часов.
- в. 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 ± 2 °C в течение 20–24 часов.
- г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5 % CO₂ при температуре 35 ± 2 °C в течение 16–18 часов.
- 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 ± 1 °C (не превышающей 37 °C) в 5 % CO₂ в течение 20–24 часов.
- е. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO₂ при 35 ± 2 °C в течение 20–24 часов.
- ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35 ± 2 °C в течение 48 часов.

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.

В исследованиях *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 tularensi*, *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*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. $C_{\max}$ ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1–2 часа. Биодоступность составляет около 70–80 %. Значения $C_{\max}$ в плазме крови и AUC возрастают пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20–30 %, действующее 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.

Биотрансформация

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 в условиях *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность в условиях *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Элиминация

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 пациентов с неизменной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет обычно 3–5 часов. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ удлиняется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Повидон-K25

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза, 6 ср

Тальк

Титана диоксид (E171)

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ципринол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.