

Склад

діюча речовина: 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: кислота молочна, динатрію едетат, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтувато-зеленуватого кольору, практично без механічних часток.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТХ J01M A02.

Фармакодинаміка

Бактерицидна дія ципрофлоксацину як фторхінолонового антибактеріального засобу зумовлена здатністю пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу та топоізомеразу IV), які є необхідними у багатьох процесах життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки.

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією у сироватці крові (C_{max}) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) і МІК.

Механізм резистентності.

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у топоізомеразі IV і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Ступінь перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими фторхінолонами, що є наслідком вище вказаного, буває різною. Одиначні мутації, як правило, не призводять до клінічної резистентності, однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до кількох або всіх представників класу фторхінолонів.

Такі механізми резистентності, як непроникність та/або ефлюксий насос, можуть спричиняти різний вплив на чутливість до фторхінолонів, що залежить від фізіохімічних властивостей різних представників вказаного класу та спорідненості транспортних систем для кожної діючої речовини. Всі *in-vitro* механізми резистентності загалом спостерігаються у клінічних ізолятах. Механізми резистентності, що інактивують інші антибактеріальні засоби, такі як бар'єр проникності (притаманно для *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксий механізми можуть впливати на чутливість до ципрофлоксацину.

Повідомлялося про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої *qnr* геном.

Спектр антибактеріальної активності.

Контрольні точки відділяють чутливі штами від штамів із середньою чутливістю, а останні –

від резистентних штамів.

Рекомендації EUCAST

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i>	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки ²	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольні точки для ципрофлоксацину мають відношення до терапії із застосуванням високих доз.

² Не пов'язані з видами контрольні точки були визначені головним чином на основі даних співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Вони використовуються тільки для видів, які не мають власних контрольних точок, а не для тих видів, у яких проведення тесту на чутливість не рекомендується.

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна локальна інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

До ципрофлоксацину загалом чутливі такі роди та види бактерій (для виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae*¹

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis*¹

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.*¹

*Shigella spp.*¹

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

Chlamydia trachomatis ³

Chlamydia pneumoniae ³

Mycoplasma hominis ³

Mycoplasma pneumoniae ³

Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis*³

*Staphylococcus spp.*¹ (2)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Acinetobacter baumannii*²

Burkholderia cepacia^{1,2}

Campylobacter spp.^{1,2}

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae*¹

*Escherichia coli*¹

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae*¹

*Morganella morganii*¹

*Neisseria gonorrhoeae*¹

*Proteus mirabilis*¹

*Proteus vulgaris*¹

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa*¹

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens*¹

Анаеробні мікроорганізми

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Actinomyces

Enteroccus faecium

Listeria monocytogenes

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробні мікроорганізми

За винятком зазначених вище

Інші мікроорганізми

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealitycum

- 1 Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими показаннями
 - 2 Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.
 - 3 Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності
- (1) Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх крапельним шляхом спорами *Bacillus anthracis*; ці дослідження доводять, що прийом антибіотика після контакту з патогеном допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти кількості спор нижче інфікуючої дози. Рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину ґрунтуються переважно на даних чутливості *in vitro* у тварин разом із обмеженими даними, отриманими в клінічних дослідженнях. Лікування тривалістю 2 місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг 2 рази на день вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих пацієнтів. Звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.
- (2) Метицилін-резистентний *S. aureus* дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить близько 50%, зазвичай високим у госпітальних ізолятів.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані не проявляють особливої небезпеки для людей на основі загальноприйнятих досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторюваних доз, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності.

Фармакокінетика

Абсорбція.

При внутрішньовенній інфузії ципрофлоксацину середня максимальна концентрація досягається наприкінці інфузії. При внутрішньовенному застосуванні фармакокінетика ципрофлоксацину носить лінійний характер в інтервалі доз до 400 мг.

При порівнянні параметрів фармакокінетики при внутрішньовенному застосуванні 2 рази та 3 рази на добу не було виявлено акумуляції ципрофлоксацину або його метаболітів.

Внутрішньовенна інфузія 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин, характеризувалася загальною площею під кривою концентрація/час (AUC), еквівалентною такій після пероральної дози ципрофлоксацину 500 мг кожні 12 годин.

Розподіл.

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками крові незначний (20-30 %). Ципрофлоксацин знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі і має значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла; досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та в тканинах сечостатевих органів (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

Біотрансформація.

Були зафіксовані низькі концентрації таких чотирьох метаболітів: дезетиленципрофлоксацину (M_1), сульфоципрофлоксацину (M_2), оксоципрофлоксацину (M_3) та формілципрофлоксацину (M_4). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж вихідна сполука.

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ізоферментів CYP 450 1A2.

Виведення.

Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді нирками і менше – через кишківник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб з нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози)		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболіти (M_1 - M_4)	9,5	2,6

Нирковий кліренс становить 180-300 мл/кг/год, а загальний кліренс – 480-600 мл/кг/год. Ципрофлоксацин підлягає клубочковій фільтрації та канальцевій секреції. При серйозному порушенні ниркової функції період напіввиведення ципрофлоксацину становить до 12 годин.

Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється, в першу чергу, трансінтестинальною секрецією та метаболізмом. 1 % дози виділяється через жовчні шляхи. Ципрофлоксацин у високих концентраціях присутній у жовчі.

Діти.

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. У ході досліджень з участю дітей віком від 1 року не спостерігалось вікової залежності $C_{\max}$ і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг 3 рази на добу) значного підвищення $C_{\max}$ і AUC не спостерігалось.

Відповідно до фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин, а біодоступність суспензії для перорального застосування – від 50 % до 80 %.

Показання

Ципринол показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Перед початком терапії слід звернути особливу увагу на всю доступну інформацію щодо резистентності до ципрофлоксацину.

Слід взяти до уваги офіційні рекомендації з належного застосування антибактеріальних препаратів.

Дорослі.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень;
 - бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
- Інфекції сечового тракту.
- Інфекційні ураження статеві системи:
 - орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*;

- запальні захворювання органів малого тазу, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.

- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
- Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна застосовувати при введенні пацієнтів із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією.

Діти та підлітки.

- Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, спричинені синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна також застосовувати для лікування тяжких інфекцій у дітей та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

Лікування повинен розпочинати лише лікар, який має досвід лікування кістозного фіброзу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до іншого компонента препарату, а також до інших фторхінолонів.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин

Препарати, які подовжують інтервал QT

Ципринол[®], як і інші фторхінолони, слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Формування хелатного комплексу

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатзв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (таких як таблетки диданозину), що містять магній, алюміній або кальцій, абсорбція ципрофлоксацину знижується. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до, або принаймні через 4 години після прийому цих препаратів.

Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H₂-рецепторів.

Харчові, у т.ч. молочні продукти

Кальцій у складі харчових продуктів незначно впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватися.

Пробенецид

Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид, та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у сироватці крові.

Метоклопрамід

Метоклопрамід пришвидчує всмоктування ципрофлоксацину, в результаті чого досягнення максимальної концентрації у плазмі крові відбувається швидше. Не відзначено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

Омепразол

Одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і AUC ципрофлоксацину.

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

Тизанідин

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення $C_{\max}$ у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

Метотрексат

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в сироватці крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомлялося про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові.

Фенітоїн

Одночасне застосування ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну, тому рекомендується моніторинг рівнів препарату.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності оральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні

препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час і одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

Ропінірол

Було виявлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії призводить до підвищення AUC і $C_{\max}$ ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендуються здійснювати під час і одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Клозапін

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

Лідокаїн

Повідомлялося що супутнє застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітору ізоферментів цитохрому P450 1A2, і лікарських засобів, що містять лідокаїн, знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями і може розвинутиися при супутньому застосуванні вказаних препаратів.

Силденафіл

$C_{\max}$ і AUC силденафілу зросли приблизно в два рази після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього призначення 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні препарату Ципринол[®] із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Дулоксетин

Одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флувоксамін, може призвести до збільшення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин

Було визначено транзиторне підвищення креатиніну плазми крові при одночасному призначенні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну у плазмі крові у цих пацієнтів.

Особливості застосування

Тяжкі інфекції та/або змішані інфекції, спричинені грампозитивними або анаеробними бактеріями

Ципрофлоксацин не застосовувати як монотерапію для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених грампозитивними або анаеробними бактеріями.

Для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених стафілококами або анаеробними бактеріями, ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами.

Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції статеві системи.

Фторхінолонрезистентні штами *Neisseria gonorrhoeae* можуть спричинити гонококовий уретрит, цервіцит, орхоепідидиміт та запальні захворювання тазових органів.

Відповідно, ципрофлоксацин слід застосовувати для лікування гонококового уретриту або цервіциту тільки за умови виключення у *Neisseria gonorrhoeae* резистентності до ципрофлоксацину.

Емпіричну терапію ципрофлоксацином при орхоепідидиміті та запальних захворюваннях органів малого таза можна застосовувати лише у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, цефалоспоринами) за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність

ципрофлоксацинрезистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*.

Якщо через 3 дні не настає клінічне покращання, терапію слід переглянути.

Інфекції сечового тракту

У країнах Європейського Союзу спостерігається різна резистентність до фторхінолонів з боку *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника, що спричиняє інфекції сечовивідних шляхів. Під час призначення терапії лікарям рекомендується враховувати локальну поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Вважається, що одноразові дози ципрофлоксацину, які можна застосовувати при неускладненому циститі у жінок передклімактеричного періоду, є менш ефективними, ніж триваліша терапія препаратом. Цей факт необхідно враховувати, зважаючи на зростаючий рівень резистентності *Escherichia coli* до хінолонів.

Інтраабдомінальні інфекції

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

При виборі препарату слід взяти до уваги інформацію про резистентність до ципрофлоксацину відповідних мікроорганізмів у країнах, які були відвідані пацієнтом.

Інфекції кісток та суглобів

Ципрофлоксацин слід застосовувати в комбінації з іншими антимікробними засобами залежно від результатів мікробіологічного дослідження.

Легенева форма сибірської виразки

Застосування людям ґрунтується на даних визначення чутливості *in vitro*, дослідів на тваринах та обмежених даних, отриманих під час застосування людині. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Діти та підлітки

Застосування ципрофлоксацину дітям потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину проводить лише лікар із досвідом ведення дітей, хворих на кістозний фіброз

та/або тяжкі інфекції.

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Зростання кількості випадків артропатій, пов'язаних з застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків має розпочинатися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі

У клінічні випробування було включено дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит

Слід розглянути можливість лікування інфекцій сечового тракту із застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження. За даними клінічних досліджень оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам віком 1-17 років.

Інші специфічні тяжкі інфекції

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане за результатами мікробіологічного дослідження у разі інших інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки користі-ризика, коли інше лікування застосувати не можна або коли загальноприйняте лікування виявилось неефективним.

Застосування ципрофлоксацину у разі специфічних тяжких інфекцій, окрім згаданих вище, не оцінювалось у ході клінічних випробувань, а клінічний досвід – обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого прийому ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), про що слід негайно повідомити лікаря.

У поодиноких випадках анафілактичні/анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до стану шоку, що загрожує життю пацієнта. У деяких випадках вони спостерігаються вже після першого прийому ципрофлоксацину. У такому разі прийом ципрофлоксацину необхідно призупинити і негайно провести

медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

Скелетно-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль/ розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у разі неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт, запалення або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, які найвірогідніші у перші 48 годин лікування, але можливі навіть протягом декількох місяців після відміни препарату. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину необхідно припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс (див. розділ «Побічні реакції»).

Фоточутливість

Доведено, що ципрофлоксацин спричиняє реакції фоточутливості. Пацієнтам, які приймають ципрофлоксацин, рекомендується під час лікування уникати прямого сонячного світла або УФ-випромінення (див. розділ «Побічні реакції»).

Центральна нервова система

Хінолони спричиняють судоми або знижують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до судом або епілептичного статусу. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого прийому ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У таких випадках прийом ципрофлоксацину слід припинити та вжити заходів, необхідних у даній клінічній ситуації.

У пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння,

сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, в тому числі ципрофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

- при спадковому синдромі подовження інтервалу QT;
- у випадку одночасного застосування препаратів, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);
- при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть виявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QTс. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Гіпоглікемія.

Як і при застосуванні інших хінолонів, найчастіше гіпоглікемія зустрічалася серед хворих на діабет, переважно у пацієнтів літнього віку. Рекомендується проводити ретельний контроль рівня глюкози крові у всіх хворих на діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Шлунково-кишковий тракт

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад псевдомембранозний коліт, що може мати летальний наслідок), яке вимагає негайного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад ванкоміцину перорально 250 мг 4 рази на добу). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

Нирки та сечовидільна система

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану з застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини та уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться переважно у незмінній формі нирками, у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно проводити корекцію дози згідно з зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози», щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

Гепатобіліарна система

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки), лікування слід припинити. Також може визначатися тимчасове збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток холестатичної жовтяниці, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки, які отримували ципрофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину таким пацієнтам, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає потенційний ризик. У такому разі слід спостерігати за можливою появою гемолізу.

Резистентність

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлоксацинрезистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які

також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій у плазмі крові, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, які приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибно-негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Реакції у місці введення

При внутрішньовенному застосуванні ципрофлоксацину відзначалися місцеві реакції, що трапляються частіше, якщо тривалість інфузії становить 30 хв або менше. Це можуть бути місцеві шкірні реакції, що швидко минають після завершення інфузії. Подальше внутрішньовенне застосування не протипоказане, якщо тільки реакції не повторюються чи не посилюються.

Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів

1 мл розчину для внутрішньовенної інфузії містить 3,61 мг натрію. Тому пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим вмістом натрію (пацієнти з застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом), слід брати до уваги додаткове сольове навантаження.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами через реакції з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність

керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність.

Дані щодо застосування ципрофлоксацину вагітним демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Не можна виключити імовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонароджених/плода. Тому у період вагітності задля перестороги краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю.

Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобових хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози

Режим дозування встановлюють індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, від чутливості збудника, функції нирок у пацієнта, а для дітей та підлітків – відповідно від маси тіла.

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічної та бактеріологічної картини.

Після початку лікування за допомогою внутрішньовенного введення, якщо лікар вважає це можливим – пацієнт повинен перейти на пероральне лікування (таблетки).

Лікування інфекцій, спричинених деякими бактеріями (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* або *Staphylococci*) може потребувати введення більш високих доз ципрофлоксацину та поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами.

Лікування деяких інфекцій (наприклад, запальних захворювань органів таза, інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій у хворих на нейтропенію та інфекцій кісток і суглобів) може потребувати поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами залежно від збудника.

Дорослі

Показання		Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування, перехід на інше лікування, перехід до іншого препарату, проведення якнайшвидше
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	400 мг 3 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечовивідних шляхів	Ускладнений та неускладнений пієлонефрит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 21 днів; тривати більше 2 тижнів у особливих обставинах (наприклад, при абсцесі)
	Простатит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів
Інфекції статевих шляхів	Орхіепідидиміт та запальні захворювання органів таза	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Мінімум 14 днів

Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, включаючи штами <i>Shigella spp</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> I типу та емпіричне лікування тяжкої форми «діареї мандрівника»	400 мг 2 рази на добу	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> I типу	400 мг 2 рази на добу	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	400 мг 2 рази на добу	3 дні
	Черевний тиф	400 мг 2 рази на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Максимум 3 міся

Пацієнти із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин вводиться у поєднанні з іншими відповідними антибактеріальними засобами згідно з офіційними рекомендаціями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Лікування проводиться протягом усього періоду н
Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування). Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати введення препарату	400 мг 2 рази на добу	60 днів з дня під контакту з носієм <i>anthracis</i>

Діти та підлітки

Показання	Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування з урахуванням перорального переход на яке слід якомога швидше)
Муковісцидоз	10 мг/кг маси тіла три рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 6 мг/кг маси тіла три рази на добу до 10 мг/кг маси тіла три рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 21 днів
Легенева форма сибірської виразки радикальне лікування. Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати введення препарату.	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	60 днів з дня підтвердження контакту з носієм <i>Bacillus anthracis</i>

Інші тяжкі форми інфекцій	10 мг/кг маси тіла три рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Відповідно до типу
---------------------------	--	--------------------

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Пацієнтам літнього віку слід призначати більш низькі дози ципрофлоксацину, залежно від тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дорослих.

Порушення функції нирок.

Кліренс креатиніну [мл/хв/1,73 м ²]	Сироватковий креатинін [μмоль/л]	Внутрішньовенна
> 60	< 124	Див. звичайне доз
30-60	124-168	200-400 мг кожні
< 30	> 169	200-400 мг кожні
Пацієнти на гемодіалізі	> 169	200-400 мг кожні (діалізу)
Пацієнти на перитонеальному діалізі	> 169	200-400 мг кожні

Порушення функції печінки.

Коригування дози не потрібне.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дітей не вивчали.

Ципрофлоксацин вводити шляхом внутрішньовенної інфузії. Для дітей тривалість інфузії становить 60 хвилин.

Для дорослих пацієнтів тривалість інфузії становить 60 хвилин для препарату Ципринол, розчин для інфузій, що містить 400 мг ципрофлоксацину (200 мл), та 30 хвилин для препарату Ципринол, розчин для інфузій, що містить 200 мг ципрофлоксацину (100 мл). Проведення повільної інфузії у велику вену дозволить

мінімізувати відчуття дискомфорту у пацієнта зменшити ризик венозного подразнення.

Концентрат слід розбавляти у відповідному розчині для інфузій перед застосуванням. Розчин для інфузій вводити або окремо, або після змішування з іншими сумісними інфузійними розчинами. Найменший об'єм становить 50 мл.

Діти

Ципрофлоксацин не рекомендується застосовувати дітям для лікування інших інфекційних захворювань, окрім зазначених у розділі «Показання».

Передозування

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування в дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Повідомлялося також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і у разі необхідності підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Антациди, що містять у своєму складі кальцій або магній, теоретично мають знижувати всмоктування ципрофлоксацину при передозуванні.

За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (<10 %).

У разі передозування необхідно провести симптоматичне лікування. Необхідно контролювати показники ЕКГ, оскільки інтервал QT може збільшитися.

Побічні реакції

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як нудота та діарея.

При аналізі частоти виникнення беруться до уваги дані перорального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
Інфекції та інвазії		Грибкові суперінфекції	Антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливим летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи		Еозинофілія	Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю пацієнта), пригнічення функції кісткового мозку (що загрожує життю пацієнта)

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
З боку імунної системи			Алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк	Анафілактичні реакції, анафілактичний шок (що загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби
Порушення обміну речовин та харчування		Зниження апетиту	Гіперглікемія, гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)	

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
Психічні розлади		Психомоторна збудливість/ тривожність	Сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/ вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування») галюцинації	Психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/ вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку нервової системи		Головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку	Парестезії та дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення	Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія та псевдопухлини мозку
З боку органів зору			Порушення зору (диплопія)	Порушення сприйняття кольорів

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
З боку органів слуху та лабіринту			Дзвін у вухах, втрата слуху/ порушення слуху	
З боку серця			Тахікардія	
З боку судин			Вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан	Васкуліт

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади			Диспное (включаючи астматичні стани)	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, діарея	Блювання, біль у ділянці шлунка та по ходу кишківника, абдомінальний біль, диспепсія, флатуленція		Панкреатит
З боку гепато-біліарної системи		Підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит	Некроз печінки (що у рідкісних випадках прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»)

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, кропив'янка	Реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»)	Петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (що потенційно загрожує життю пацієнта), токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожує життю пацієнта)
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		М'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітині), артралгії	Міалгія, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів	М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Рідкісні ($\leq 1/10000$)
З боку нирок та сечовидільної системи		Порушення функції нирок	Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит	
Розлади загального стану та реакції у місці введення	Реакції чутливості у місці введення (тільки для внутрішньовенного введення)	Астенія, гарячка	Набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз)	
Лабораторні показники		Підвищення активності лужної фосфатази крові	Підвищення активності амілази	Підвищення активності ліпази

Нижчезазначені небажані явища мають вищу категорію частоти у підгрупах пацієнтів, які отримували внутрішньовенне або ступінчасте (перехід від внутрішньовенного до перорального) лікування:

Часто	Блювання, минуше підвищення трансаміназ, висипання
-------	--

Нечасто	Тромбоцитопенія, тромбоцитемія, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезія і дизестезія, судоми, запаморочення, порушення зору, слуху, тахикардія, вазодилатація, гіпотонія, мінуща печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, недостатність, набряк
Рідкісні	Панцитопенія, пригнічення діяльності кісткового мозку, анафілактичний шок, анафілактична реакція, мігрень, порушення органів нюху, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, печінки, петехії, розрив сухожиль

Застосування дітям

Частоту випадків артропатії, зазначену вище, одержано у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 мл (100 мг) в ампулі, по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).