

## **Состав**

*действующее вещество:* ципрофлоксацин;

1 мл раствора содержит 2 мг ципрофлоксацина в виде лактата;

*вспомогательные вещества:* натрия лактат, натрия хлорид, кислота соляная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная раствор желтовато-зеленоватого цвета, практически без механических включений.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения. Группа фторхинолонов. АТХ J01M A02.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Бактерицидное действие ципрофлоксацина как фторхинолонового антибактериального средства обусловлена способностью подавлять топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу и топоизомеразу IV), которые необходимы во многих процессах жизненного цикла ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

### Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи

Эффективность главным образом зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и минимальной ингибиторной концентрацией (МИК) ципрофлоксацина для бактериального патогена и от значения площади под кривой (AUC) и МИК.

### Механизм резистентности

Резистентность к ципрофлоксацину *in vitro* обычно связана с мутациями сайта-мишени, которые возникают в топоизомеразами IV и ДНК-гиразы путем

многоступенчатых мутаций. Степень перекрестной резистентности между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами, что является следствием вышеуказанного, бывает разной. Одиночные мутации обычно не приводят к клинической резистентности, однако множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность к нескольким или всем представителям класса фторхинолонов.

Такие механизмы резистентности как непроницаемость и/или еффлюксий насос могут вызвать различное влияние на чувствительность к фторхинолонов, зависит от физикохимических свойств различных представителей указанного класса и родства транспортных систем для каждой действующего вещества. Все in-vitro механизмы резистентности целом наблюдаются в клинических изолятов.

Механизмы резистентности, инактивируют другие антибактериальные средства, такие как барьер проницаемости (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) и еффлюксии механизмы могут влиять на чувствительность к ципрофлоксацина.

Сообщалось о развитии плазмидопосредкованной резистентности, кодированной *qnr*-геном.

#### Спектром антибактериальной активности

Точки отделяют чувствительные штаммы от штаммов со средней чувствительностью, а остальные -от резистентных штаммов.

#### рекомендации EUCAST

<b>Микроорганизмы</b>	<b>чувствительные</b>	<b>резистентные</b>
<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.1</i>	≤ 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 связаны с видами контрольные точки 2	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

1 *Staphylococcus spp.* - контрольные точки для ципрофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз.

2 не связаны с видами контрольные точки были определены главным образом на основе данных соотношения фармакокинетических и фармакодинамических данных и не зависят от МИК для отдельных видов. Они используются только для видов, которые не имеют собственных точек, а не

для тех видов, где проведение теста на чувствительность не рекомендуется.

Распространенность приобретенной резистентности выделенных видов может варьироваться в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такого уровня, что польза от применения средства, по крайней мере в отношении некоторых видов инфекций, сомнительна.

К ципрофлоксацину в общем чувствительны роды и виды бактерий (для вида *Streptococcus* см. Раздел «Особенности применения»).

<b>Чувствительные (обычно) виды микроорганизмы</b>
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u>
<i>Bacillus anthracis</i> 1)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*2)

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis*2)

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*

*Salmonella spp.*2)

*Shigella spp.*2)

*Vibrio spp.*

*Yersinia pestis*

Анаэробные микроорганизмы

*Mobiluncus*

Другие микроорганизмы

*Chlamydia trachomatis*3)

*Chlamydia pneumoniae*3)

*Mycoplasma hominis*3)

*Mycoplasma pneumoniae*3)

**Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности**

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis*3)

*Staphylococcus spp.*2), 4)

Другие микроорганизмы

*Chlamydia trachomatis*3)

*Chlamydia pneumoniae*3)

*Mycoplasma hominis*3)

*Mycoplasma pneumoniae*3)

**Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности**

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis*3)

*Staphylococcus spp.*2), 4)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Acinetobacter baumannii*5)

*Burkholderia cepacia*2), 5)

*Campylobacter spp.*2), 5)

*Citrobacter freundii*2)

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*2)

*Escherichia coli*2)

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*2)

*Morganella morganii*2)

*Neisseria gonorrhoeae*2)

*Proteus mirabilis*2)

*Proteus vulgaris*2)

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*2)

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*2)

Анаэробные микроорганизмы

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**Микроорганизмы, изначально резистентные к ципрофлоксацину**

### Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

### Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Анаэробные микроорганизмы

*За винятком зазначених вище*

### Другие микроорганизмы

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

1) Были проведены исследования на экспериментальных животных с инфицированием их воздушно-капельным путем спорами *Bacillus anthracis*; эти исследования доказывают, что прием антибиотиков сразу после контакта с патогеном помогает избежать заболевания, если удастся достичь уменьшения количества спор ниже инфицирующей дозы. Рекомендации по применению ципрофлоксацина базируются преимущественно на данных чувствительности *in vitro* у животных вместе с ограниченными данными, полученными у людей. Лечение продолжительностью 2 месяца пероральной формой ципрофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки считается эффективным для предупреждения инфицирования сибирской язвой у взрослых. Врач должен обратиться к национальным и / или международным протоколам лечения сибирской язвы.

2) Клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных изолятов по утвержденным клиническим показаниям.

3) Естественная средняя чувствительность при отсутствии приобретенного механизма резистентности.

4) метициллин *S. aureus* очень часто одновременно резистентный и к фторхинолонов.

Показатель резистентности к метициллину всех видов стафилококка составляет примерно 20-50% и является обычно высоким в госпитальных изолятов.

5) Показатель резистентности  $\geq 50\%$  в одной или более стран Европейского Союза.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

Инфузии ципрофлоксацина средняя максимальная концентрация достигается в конце инфузии. При внутривенном применении фармакокинетика ципрофлоксацина имеет линейный характер в интервале доз до 400 мг.

При сравнении параметров фармакокинетики при внутривенном применении 2 раза и 3 раза в сутки не было обнаружено аккумуляции ципрофлоксацина или его метаболитов.

Инфузия 200 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 12 часов, характеризовалась AUC, эквивалентной такой после приема дозы ципрофлоксацина 250 мг каждые 12 часов.

Инфузия 400 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 12 часов, была биоэквивалентна относительно значения AUC к пероральной дозы ципрофлоксацина 500 мг каждые 12 часов.

Значение  $C_{max}$  инфузии 400 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 12 часов подобными пероральной дозы ципрофлоксацина 750 мг каждые 12 часов.

Инфузия 400 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 8 часов, была эквивалентна относительно значения AUC к пероральной дозы ципрофлоксацина 750 мг каждые 12 часов.

### Распределение

Процент связывания ципрофлоксацина с белками незначительное (20-30%). Ципрофлоксацин находится в плазме крови преимущественно в неионизированной форме и имеет значительный объем распределения в состоянии устойчивого равновесия, который составляет 2-3 л / кг массы тела достигает высоких концентраций в различных тканях, например в легких (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, образцы биопсии), синусах, горящих поврежденных тканях и в тканях мочеполовых органов (моча, простата, эндометрий), где общая концентрация превышает таковую в плазме крови.

### Метаболизм

Были зафиксированы низкие концентрации таких 4 метаболитов: дезетиленипрофлоксацину (M1), сульфоципрофлоксацину (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацину (M4). Метаболиты

демонстрируют in vitro антимикробную активность, но в меньшей степени, чем начальная соединение.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2.

### Вывод

Ципрофлоксацин выделяется преимущественно в неизменном виде почками и меньше - через кишечник. Период полувыведения из плазмы у лиц с нормальной функцией почек - примерно 4-7 часов.

Вывод ципрофлоксацина (% дозы) при пероральном применении.

Название	Пути вывода	
	С мочой	С фекалиями
Ципрофлоксацин	44.7	25.0
Метаболиты (M1-M4)	11.3	7.5

Почечный клиренс составляет 180-300 мл / кг / час, а общий клиренс - 480-600 мл / кг / час. Ципрофлоксацин подлежит клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При серьезном нарушении функции почек период полувыведения ципрофлоксацина составляет до 12 часов.

Непочечный клиренс ципрофлоксацина объясняется прежде всего трансинтестинальной секрецией и метаболизмом. 1% дозы выделяется через желчные пути. Ципрофлоксацин в высоких концентрациях присутствует в желчи.

### Дети

Данные по фармакокинетике отношении детей ограничены.

В процессе исследований с участием детей в возрасте от 1 года не наблюдалось возрастной зависимости C<sub>max</sub> и показателя AUC. После многократного применения препарата (10 мг / кг 3 раза в сутки) повышения C<sub>max</sub> и AUC не наблюдалось.

### **Показания**

Ципринол® , раствор для инфузий, показан для лечения нижеперечисленных инфекций (см. Разделы «Фармакологические свойства» и «Особенности применения»). Перед началом терапии следует обратить особое внимание на всю доступную информацию о резистентности к ципрофлоксацину.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

### Взрослые

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями:
  - обострение хронического обструктивного заболевания легких;
  - бронхо-легочные инфекции при кистозный фиброз или при бронхоэктазах;
  - пневмония.
- Хронический гнойный средний отит.
- Обострение хронического синусита, особенно если он вызван грамотрицательными бактериями.
- Инфекции мочевого тракта.
- Инфекционные поражения половой системы:
  - орхоэпидидимит, в частности вызванный чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*;
  - воспалительные заболевания органов таза, в частности вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции желудочно-кишечного тракта (например диарея путешественников).
- Интраабдоминальные инфекции.
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями.
- Тяжелое течение отита наружного уха.
- инфекции костей и суставов.
- Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно применять при лечении пациентов с нейтропенией, если существует подозрение, что повышение температуры тела вызвано бактериальной инфекцией.

### Дети и подростки

- Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит.

- Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно применять для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков, если это считается необходимым.

Лечение должны проводить только врачи, имеющие опыт лечения фиброза и/или тяжелых инфекций у детей и подростков (см. Разделы «Фармакологические свойства» и «Особенности применения»).

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к любому другому компоненту препарата, а также к другим фторхинолонам.
- Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина через клинически значимые побочные эффекты (артериальная гипотензия, сонливость), связанные с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Влияние других средств на ципрофлоксацин

#### *Препараты, удлиняющие интервал QT*

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует назначать с осторожностью пациентам, получающим препараты, которые удлиняют интервал QT (например антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики) (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Пробенецид

Пробенецид влияет на почечную секрецию ципрофлоксацина. Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови.

### Влияние ципрофлоксацина на другие лекарственные средства

#### *Тизанидин*

Тизанидин нельзя применять одновременно с ципрофлоксацином (см. Раздел «Противопоказания»). В процессе клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови (увеличение максимальной концентрации в 7 раз, диапазон - 4-21 раз, увеличение показателя AUC - в 10 раз, диапазон - 6-24 раза) . С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови ассоциируются гипотензивные и седативные побочные реакции.

### *Метотрексат*

При одновременном применении ципрофлоксацина возможно замедление тубулярного транспортировки (почечный метаболизм) метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность возникновения побочных токсических реакций, вызванных метотрексатом. Одновременное назначение не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Теofilлин*

Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может привести к нежелательному повышению концентрации теофиллина в сыворотке крови, что в свою очередь может привести к развитию побочных реакций. В редких случаях такие побочные реакции могут угрожать жизни или иметь летальный исход. Поэтому при одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и при необходимости снижать его дозу (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Другие производные ксантина*

После одновременного применения ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифилину) сообщалось о повышении концентраций производных этих ксантинов в сыворотке крови.

### *Фенитоин*

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточных концентраций фенитоина, поэтому рекомендуется мониторинг уровней препарата.

### *Циклоспорин*

Было определено транзиторное повышение креатинина сыворотки крови при одновременном применении ципрофлоксацина и лекарственных средств,

содержащих циклоспорин. Поэтому необходим регулярный (2 раза в неделю) контроль концентрации креатинина сыворотки крови у этих пациентов.

### *Антагонисты витамина К*

При одновременном применении ципрофлоксацина и антагонистов витамина К может усиливаться их антикоагулянтное действие. Степень риска может варьировать в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния больного, поэтому точно оценить влияние ципрофлоксацина на повышение значения международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Следует проводить регулярный контроль МНО во время и сразу после одновременного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например варфарина, аценокумарола, фенпрокумона или флуиндиону).

### *Дулоксетин*

В процессе клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может привести к увеличению AUC и C<sub>max</sub> дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно ожидать похожих эффектов при одновременном применении указанных препаратов (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Ропинирол*

В процессе клинических исследований было обнаружено, что одновременное применение ропинирола с ципрофлоксацином, ингибитором изоэнзима CYP450 1A2 умеренного действия, приводит к повышению максимальной концентрации и AUC ропинирола на 60% и 84% соответственно. Мониторинг побочных эффектов ропинирола и соответствующее корректировки дозы рекомендуется осуществлять при и сразу после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Лидокаин*

Было показано, что у здоровых добровольцев одновременное применение ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, и лекарственных средств, содержащих лидокаин, снижает клиренс внутривенного лидокаина на 22%. Несмотря на нормальную переносимость лечения лидокаином, возможно взаимодействие с ципрофлоксацином, что ассоциируется с побочными реакциями при одновременном применении указанных препаратов.

### *Клозапин*

После одновременного применения 250 мг ципрофлоксацина с клозапином течение 7 дней сывороточные концентрации клозапина и N-десметилклозапину были повышены на 29% и 31% соответственно. Рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение и соответствующую коррекцию дозы клозапина при и сразу после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Силденафил*

Стах и AUC силденафила увеличились примерно в 2 раза у здоровых добровольцев после одновременного приема внутрь 50 мг силденафила и 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ципрофлоксацина с силденафилом и учитывать соотношение риск / польза.

### *Агомелатин*

В клинических исследованиях было установлено, что флувоксамин, сильный ингибитор изофермента CYP450 1A2, умеренно подавляет метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному увеличению влияния агомелатина. Хотя нет доступных клинических данных о возможной взаимодействии с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором CYP450 1A2, подобные эффекты можно ожидать при одновременном его введении (см. «Цитохром P450» в разделе «Особенности применения»).

### *Золпидем*

Одновременное введение ципрофлоксацина может увеличить уровень золпидема в крови, поэтому одновременное применение этих препаратов не рекомендуется.

## **Особенности применения**

### Тяжелые инфекции и/или смешанные инфекции, вызванные грамположительными или анаэробными бактериями

Ципрофлоксацин не следует применять в качестве монотерапии для лечения тяжелых инфекций и инфекций, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями. Для лечения указанных инфекций ципрофлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

### Стрептококковые инфекции (включая *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковых инфекций из-за недостаточной эффективности.

### Инфекции половой системы

Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов таза могут быть вызваны фторхинолон-резистентными *Neisseria gonorrhoeae*.

Эмпирическую терапию ципрофлоксацином при орхоэпидидимита и воспалительных заболеваниях органов малого таза можно применять только в сочетании с другими соответствующими антибактериальными средствами (например цефалоспорины), за исключением клинических ситуаций, когда исключено наличие резистентных к ципрофлоксацину штаммов *Neisseria gonorrhoeae*.

Если через 3 дня не наступает клиническое улучшение, лечение следует пересмотреть.

### Инфекции мочевого тракта

В странах Европейского Союза наблюдается различная резистентность к фторхинолонам со стороны *Escherichia coli*, распространенного возбудителя, вызывает инфекции мочевыводящих путей. При назначении курса терапии врачам рекомендуется учитывать локальную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

### Интраабдоминальные инфекции

Данные по эффективности ципрофлоксацина при лечении постоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

### Диарея путешественников

При выборе препарата следует учитывать информацию о резистентности к ципрофлоксацину возбудителей в странах, которые были посещены.

### Инфекции костей и суставов

Ципрофлоксацин следует применять в комбинации с другими антимикробными средствами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

### Легочная форма сибирской язвы

Применение людям основывается на данных определения чувствительности *in vitro*, опытов на животных и на ограниченных данных, полученных при применении человеку. Врач должен действовать в соответствии с

национальными и/или международных протоколов лечения сибирской язвы.

### Дети

#### *Бронхолегочные инфекции при кистозный фиброз.*

В клинические исследования были включены детей и подростков в возрасте 5-17 лет. Более ограниченный опыт лечения детей в возрасте от 1 до 5 лет.

#### *Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.*

Следует рассмотреть возможность лечения инфекций мочевого тракта с применением цiproфлоксацина, когда другое лечение невозможно. Лечение должно основываться на результатах микробиологического исследования.

По данным клинических исследований оценивали применение цiproфлоксацина детям и подросткам 1-17 лет.

#### *Другие специфические тяжелые инфекции.*

Применение цiproфлоксацина может быть оправдано по результатам микробиологического исследования при других тяжелых инфекций согласно официальным рекомендациям или после тщательной оценки соотношения польза/риск, когда другое лечение применить нельзя, или когда общепринятое лечение оказалось неэффективным.

Применение цiproфлоксацина в случае специфических тяжелых инфекций, кроме упомянутых выше, не оценивалось в процессе клинических исследований, а клинический опыт - ограничен. Итак, к лечению пациентов с такими инфекциями рекомендуется подходить с осторожностью.

### Повышенная чувствительность

Гиперчувствительность и аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, могут наблюдаться после приема разовой дозы цiproфлоксацина (см. Раздел «Побочные реакции»), и представлять угрозу для жизни. В таком случае применение цiproфлоксацина необходимо прекратить и, в случае необходимости, провести надлежащее медикаментозное лечение.

### Опорно-двигательного аппарата

В общем цiproфлоксацин нельзя применять пациентам с заболеваниями сухожилий/расстройствами, связанными с применением хинолонов в анамнезе. Однако в редких случаях после микробиологического исследования возбудителя

и оценки соотношения польза/риск этим пациентам можно назначать ципрофлоксацин для лечения отдельных тяжелых инфекционных процессов: в случае неэффективности стандартной терапии или бактериальной резистентности, когда результаты микробиологических исследований оправдывают применение ципрофлоксацина. При применении ципрофлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, даже в первые 48 часов лечения. Воспаление или разрыв сухожилий может возникнуть даже в течение нескольких месяцев после окончания лечения ципрофлоксацином. Риск тендинопатии может быть повышенным у пациентов пожилого возраста или у пациентов, которые одновременно применяют кортикостероиды (см. Раздел «Побочные реакции»). При возникновении каких-либо признаков тендинита (например болезненный отек, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить. Пораженной конечности следует обеспечить покой.

Ципрофлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с миастенией гравис из-за возможного обострения симптоматики указанного заболевания (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Нарушение зрения

При ухудшении зрения или при любом ощутимом влиянии на глаза следует немедленно обратиться к врачу.

### Фоточувствительность

Доказано, что ципрофлоксацин вызывает фотосенсибилизация. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, рекомендуется при лечении избегать прямого солнечного света или УФ-излучения (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Центральная нервная система (ЦНС)

Известно, что ципрофлоксацин, как и другие хинолоны, может вызвать судороги или снижать порог судорожной готовности. Сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с расстройствами ЦНС, которые могут иметь склонность к возникновению судорог. При возникновении судорог прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. Раздел «Побочные реакции»). Даже после первого применения ципрофлоксацина могут возникнуть психотические реакции. В редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать до суицидальных мыслей и поступков, таких как самоубийство или его попытка. В этих случаях применение ципрофлоксацина следует прекратить.

У пациентов, получавших цiproфлоксацин, зафиксированы случаи полинейропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость, отдельно или в комбинации). Применение цiproфлоксацина следует прекратить пациентам, которые имеют симптомы нейропатии, в частности боль, жжение, неприятные ощущения, онемение и/или слабость, с целью предупреждения развития необратимых состояний (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Сердечные расстройства

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе цiproфлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, в частности:

- При наследственном синдроме удлинения интервала QT;
- В случае одновременного применения препаратов, которые могут удлинять интервал QT (например, антиаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)
- При неоткорректированным электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомагниемия)
- При наличии заболеваний сердца (например сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Женщины и пациенты пожилого возраста могут проявлять большую чувствительность к препаратам, удлиняют QTc. Поэтому следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе цiproфлоксацин, этим группам больных (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Применение», «Передозировка», «Побочные реакции»).

### Гипогликемия

Как и при применении других хинолонов, чаще всего гипогликемия возникала у больных диабетом, преимущественно у пациентов пожилого возраста.

Рекомендуется проводить тщательный контроль уровня глюкозы крови у всех больных диабетом (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Желудочно-кишечный тракт

Возникновение во время или после лечения тяжелой и устойчивой диареи (даже через несколько недель после лечения) может свидетельствовать о развитии антибиотикассоциированного колита (угрожающего жизни с возможным летальным исходом) и потребовать неотложного лечения (см. Раздел «Побочные реакции»). В таких случаях применение цiproфлоксацина необходимо прекратить и начать

соответствующую терапию. Лекарственные средства, которые подавляют перистальтику, противопоказаны в указанной клинической ситуации.

### Почек и мочевыделительной системы

Сообщалось о кристаллурия, связанную с применением ципрофлоксацина (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие ципрофлоксацин, должны получать достаточное количество жидкости. Следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

### Нарушение функции почек

Поскольку ципрофлоксацин выводится преимущественно в неизменном виде почками, у пациентов с нарушениями функции почек необходимо проводить коррекцию дозы в соответствии с указанным в разделе «Способ применения и дозы», чтобы избежать повышения частоты побочных реакций, вызванных накоплением ципрофлоксацина.

### Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности, угрожающей жизни пациента (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае появления каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженность передней брюшной стенки), лечение следует прекратить.

### Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При применении ципрофлоксацина сообщалось о гемолитические реакции у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует избегать применения ципрофлоксацина таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. В таком случае следует наблюдать за возможным появлением гемолиза.

### Резистентность

Во время или после курса лечения ципрофлоксацином резистентные бактерии могут быть выделены с или без клинически определенной суперинфекции. Может существовать определенный риск выделения ципрофлоксацинрезистентных бактерий во время длительных курсов лечения и при лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

### Цитохром P450

Ципрофлоксацин подавляет CYP1A2, поэтому может вызвать повышение концентрации в сыворотке крови одновременно применяемых веществ, которые также метаболизируются этим ферментом (например теофиллина, клозапина, оланзапина, ропинирола, Тизанидина, дулоксетина, агломелатину). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидину противопоказано. Итак, пациентов, которые применяют эти вещества одновременно с ципрофлоксацином, следует внимательно наблюдать относительно возможного возникновения клинических признаков передозировки. Также может возникнуть необходимость в определении сывороточных концентраций (например тефлон) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Метотрексат

Одновременное применение ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Влияние на результаты лабораторных анализов

Ципрофлоксацин *in vitro* может влиять на результаты посева на *Mycobacterium tuberculosis* путем угнетения роста культуры микобактерий, что может привести к ложноотрицательных результатов анализа посева у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

### Реакции в месте введения

При внутривенном применении ципрофлоксацина отмечались местные реакции, которые случаются чаще, если продолжительность инфузии составляет 30 минут. Они могут проявляться в виде местных кожных реакций, быстро проходят после завершения инфузии. Дальнейшее внутривенное применение не противопоказано, если только реакции не повторяются или не ухудшаются.

Во время лечения пациенты не должны употреблять алкоголь.

### Особые предупреждения относительно неактивных компонентов

1 мл ципрофлоксацина, раствора для инфузий содержит 0,1571 ммоль (или 3,61 мг) натрия. Пациентам, придерживаются диеты с низким содержанием натрия (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, нефротическим синдромом) следует быть внимательным при приеме препарата.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Ципрофлоксацин может влиять на способность пациента управлять автотранспортом и работать с механизмами через реакции со стороны нервной системы. Поэтому способность управлять автотранспортом или работать с механизмами может быть нарушена.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Данные по применению ципрофлоксацина беременным демонстрируют отсутствие развития мальформаций или фето-неонатальной токсичности. Опыты на животных не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию. У молодых животных и животных, которые были подвержены влиянию хинолонов до рождения, наблюдалось влияние на незрелую хрящевую ткань, поэтому нельзя исключать вероятность того, что препарат может быть вредным для суставных хрящей новорожденных / плода. Поэтому в период беременности с целью предотвращения нежелательных воздействий на плод лучше избегать применения ципрофлоксацина.

### *Период кормления грудью*

Ципрофлоксацин проникает в грудное молоко. Через потенциальный риск повреждения суставных хрящей у новорожденных ципрофлоксацин не следует применять в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Доза определяется согласно показаниям, тяжестью и местом инфекции, чувствительностью возбудителя (возбудителей) к ципрофлоксацину, функции почек пациента, а у детей и подростков - по массе тела.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, особенностей клинической картины и типа возбудителя.

### *Совместимость с другими растворами*

Инфузионный раствор ципрофлоксацина совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, раствором Рингера, лактатным раствором Рингера, 5% и 10% раствором глюкозы, 10% раствором фруктозы, а также 5% раствором глюкозы с 0,225% NaCl или 0,45% NaCl. Раствор, полученный после смешивания ципрофлоксацина с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать в ближайшее

время из-за возможности контаминации микроорганизмами, а также чувствительности препарата к свету (так флакон следует вынимать из коробки только перед применением). При хранении в условиях попадания солнечного освещения гарантирована стабильность раствора - 3 дня.

Если совместимость с другим инфузионных препаратов не подтверждена, инфузионный раствор цiproфлоксацина следует вводить отдельно. Видимыми признаками несовместимости является выпадение осадка, помутнения или изменение цвета раствора.

При хранении инфузионных растворов цiproфлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор в холодильнике.

В тяжелых случаях или если пациент не может принимать таблетки (например пациент с энтеральным питанием), рекомендуется начать терапию внутривенным цiproфлоксацином, пока не удастся перейти на пероральное применение.

Лечение инфекций, вызванных определенными бактериями (например *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), может требовать применения высоких доз цiproфлоксацина и одновременного применения других необходимых антибактериальных препаратов.

Лечение некоторых инфекций (например воспалительных заболеваний органов малого таза, интра- абдоминальных инфекций, инфекций у пациентов с нейтропенией, инфекций костей и суставов) может требовать одновременного применения других необходимых антибактериальных препаратов в зависимости от вида выявленных патогенов.

### Взрослые

<b>Показания</b>	<b>Суточная доза, мг</b>	<b>Длительность (может включать начальное парентеральное применение цiproфлоксацина)</b>
------------------	--------------------------	--

Инфекции нижних дыхательных путей		От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	7-14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	7-14 дней
	Хронический гнойный средний отит	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	7-14 дней
	Тяжелое течение отита наружного уха	400 мг 3 раза в сутки	От 28 дней до 3 месяцев
Инфекции мочевого тракта (см. Раздел «Особенности применения»)	Осложненный и неосложненный пиелонефрит	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	От 7 до 21 дня, при некоторых особых клинических случаях (таких как абсцессы) лечение можно продолжать более 21 день
	Простатит	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	От 2 до 4 недель (острый)
Инфекции половых органов	Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	Не менее 14 дней

Инфекции желудочно- кишечного тракта и интраабдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальными патогенами, в частности <i>Shigella</i> <i>spp.</i> , Кроме <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> , тип 1, и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественников	От 400 мг 2 раза в сутки	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	От 400 мг 2 раза в сутки	5 дней
	Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	3 дня
	Тифоидная лихорадка	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	7 дней
	Интраабдоминальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	От 5 до 14 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	От 7 до 14 дней	
Инфекции костей и суставов	От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки	Максимально 3 месяца	

<p>Пациенты с нейтропенией, если существует подозрение, что повышение температуры тела вызвано бактериальной инфекцией. Ципрофлоксацин следует применять одновременно с соответствующими антибактериальными препаратами согласно официальным рекомендациям</p>	<p>От 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки</p>	<p>Терапию следует продолжать в течение всего периода нейтропении</p>
<p>Профилактика после контакта и лечения легочной формы сибирской язвы у лиц, которые могут получать лечение пероральным путем, если это клинически необходимо.</p> <p>Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта.</p>	<p>От 400 мг 2 раза в сутки</p>	<p>60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i></p>

Дети и подростки.

Показания	Суточная доза, мг	Длительность (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Кистозный фиброз	10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки при максимальной разовой дозе 400 мг	От 10 до 14 дней
Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит	От 6 мг/кг массы тела 3 раза в сутки до 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки при максимальной разовой дозе 400 мг	От 10 до 21 дня

<p>Профилактика после контакта и лечения легочной формы сибирской язвы у пациентов, которые могут получать лечение пероральным путем, если это клинически необходимо.</p> <p>Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта</p>	<p>От 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до 15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной разовой дозе 400 мг</p>	<p>60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i></p>
<p>Другие тяжелые инфекции</p>	<p>10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки при максимальной разовой дозе 400 мг</p>	<p>В соответствии с типом инфекций</p>

Пациенты пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста должны получать дозу, выбранную в соответствии с тяжестью инфекции и клиренсом креатинина пациента.

Почечная и печеночная недостаточность.

Рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы для пациентов с нарушенной функцией почек:

Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	Доза для перорального приема, мг
> 60	< 124	См. обычная дозировка
30-60	124-168	200-400 мг каждые 12 часов
< 30	> 169	200-400 мг каждые 24 часов
Пациенты на гемодиализе	> 169	200-400 мг каждые 24 часов (після діалізу)

Пациенты на перитонеальном диализе	> 169	200-400 мг каждые 24 часов
------------------------------------	-------	----------------------------

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости в изменении дозировки ципрофлоксацина.

Исследований по дозировке ципрофлоксацина для детей с нарушенной почечной и / или печеночной функции не проводили.

### Способ введения

Раствор ципрофлоксацина для инфузий следует визуально проверить перед применением. Раствор следует применять, если есть признаки помутнения.

Ципрофлоксацин следует вводить внутривенной инфузии. Для детей продолжительность инфузии составляет 60 минут.

У пациентов время инфузии составляет 60 минут для 400 мг раствора ципрофлоксацина для инфузий и 30 минут - для 200 мг раствора ципрофлоксацина для инфузии. Медленная инфузия в большую вену минимизирует дискомфорт пациента и уменьшает риск венозного раздражение.

Раствор препарата можно вводить разведенным или после добавления к другим инфузионных растворов (см. Раздел «Несовместимость»).

Только для одноразового использования. Наименьший объем - 50 мл.

Любой неиспользованный раствор необходимо утилизировать.

### **Дети**

Применение ципрофлоксацина детям и подросткам следует проводить в соответствии с действующими официальными рекомендациями. Лечение с применением ципрофлоксацина должен проводить врач с опытом лечения детей и подростков, больных кистозным фиброзом и/или тяжелые инфекции.

Ципрофлоксацин вызывал Артропатии опорных суставов в незрелых животных. Рост количества случаев артропатией, связанные с применением препарата, было статистически незначимым. Однако лечение ципрофлоксацином детей и подростков нужно начинать только после тщательной оценки соотношения польза/риск за возможного риска развития побочных реакций, связанных с суставами и/или окружающими тканями.

### **Передозировка**

Сообщалось, что передозировка в дозе 12 г приводило к симптомам умеренной токсичности. Передозировка в дозе 16 г приводило к развитию острой почечной недостаточности. Симптомы передозировки включали головокружение, тремор, головная боль, судороги, усталость, галлюцинации, спутанность сознания, абдоминальный дискомфорт, почечную и печеночную недостаточность, а также кристаллурия и гематурия. Зафиксировано также обратную почечную токсичность.

Кроме обычных мероприятий неотложной помощи, например опорожнение желудка с последовательным приемом медицинского углерода, рекомендуется мониторинг функции почек, в частности определение pH мочи и в случае необходимости - повышение ее кислотности для предупреждения явлений кристаллурии. Пациенты должны принимать достаточное количество жидкости.

Антациды, содержащие кальций или магний, теоретически могут снизить абсорбцию ципрофлоксацина при передозировке.

Путем гемодиализа или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (<10%).

В случае передозировки необходимо применять симптоматическое лечение. ЭКГ-мониторинг следует проводить через возможность продолжения интервала QT.

## **Побочные реакции**

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях на препарат как тошнота, диарея, рвота, преходящее повышение уровня трансаминаз, сыпь и местные реакции в месте введения.

Данные о побочных реакциях на препараты ципрофлоксацина, полученные в процессе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения (пероральный, парентеральный и последовательный способы применения), приведены ниже.

При анализе частоты необходимо учитывать данные приема и внутривенного путей применения ципрофлоксацина.

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях как тошнота и диарея. Данные о побочных реакциях приведены ниже.

Классификация по системам органов	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$	Очень редко $< 1/10\ 000$
Инфекции и инвазии		Грибковые суперинфекции		
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		эозинофилия	Лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни пациента), угнетение функции костного мозга (угрожающее жизни пациента)
Со стороны иммунной системы			Аллергические реакции, аллергический / ангионевротический отек	Анафилактические реакции, анафилактический шок (что угрожает жизни пациента) (см. Раздел «Особенности применения»), реакции, подобные сывороточной болезни
Нарушение обмена веществ и питания		анорексия	гипергликемия	

Психические расстройства		Психомоторная возбудимость / тревожность	Спутанность сознания и дезориентация, тревожность, патологические сновидения, депрессия, галлюцинации	Психотические реакции (с возможными суицидальными идеями / мыслями или попытки / совершение самоубийства) Раздел «Особенности применения»)
Со стороны нервной системы		Головная боль, слабость, расстройства сна, нарушение вкуса	Парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая эпилептический статус, см. Раздел «Особенности применения»), головокружение	Мигрень, нарушение координации, нарушение походки, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия и псевдоопухоль мозга
Со стороны органов зрения			Нарушение зрения (например диплопия)	Нарушение восприятия цвета
Со стороны органов слуха и лабиринта			вон в ушах, потеря слуха / нарушение слуха	

Со стороны сердца			тахикардия	
Со стороны сосудов			Вазодилатация, артериальная гипотензия, синкопальное состояние	Васкулит
Со стороны органов дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства			Одышка (включая астматические состояния)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, диарея	Рвота, боль в области желудка и кишечника, боль в животе, диспепсия, флатуленция	Антибиотико-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит (очень редко - с возможным летальным исходом) (см. Раздел «Особенности применения»).	Панкреатит

<p>Со стороны гепатобилиарной системы</p>		<p>Повышение уровня трансаминаз и билирубина</p>	<p>Нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит</p>	<p>Некроз печени (что в редких случаях прогрессирует печеночной недостаточностью угрожающей жизни пациент (см. Раздел «Особенности применения»))</p>
<p>Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки</p>		<p>Сыпь, зуд, крапивница</p>	<p>Фотосенсибилизация (см. Раздел «Особенности применения»)</p>	<p>Петехии, мультиформная эритема, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (потенциально угрожает жизни пациента), токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожает жизни пациента)</p>

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Мышечно-скелетные боли (например боль в конечностях, пояснице, грудной клетке), артралгия	Миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса и спазмов	Мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) (см. Раздел «Особенности применения»), обострение симптомов миастении гравис (см. Раздел «Особенности применения»)
Со стороны почек и мочевыделительной системы		Нарушение функции почек	Почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия (см. Раздел «Особенности применения»), тубулоинтерстициальный нефрит	
Расстройства общего состояния и реакции в месте введения	Реакции на инъекции и инфузии (только введение)	Астения, лихорадка	Отеки, повышенная потливость (гипергидроз)	
Лабораторные показатели		Повышение активности щелочной фосфатазы крови	Повышение активности амилазы	

Нижеперечисленные нежелательные явления имеют высшую категорию частоты в подгруппах пациентов, получавших внутривенное или ступенчатое (переход от внутривенного на пероральный) лечение:

Частые	Рвота, преходящее повышение трансаминаз, сыпь
Нечастые	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезия, судороги, головокружение, нарушение зрения, слуха, тахикардия, вазодилатация, гипотония, преходящая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, почечная недостаточность, отек
Редкие	Панцитопения, угнетение функции костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, расстройства обонятельного нерва, нарушение слуха, васкулит, панкреатит, некроз печени, петехии, разрыв сухожилий

### Применение детям

Частота случаев артропатии (артралгия, артрит), указанная выше, основывается на данных, полученных в процессе исследований с участием взрослых пациентов. У детей артропатия наблюдается чаще (см. Раздел «Особенности применения»).

### Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте. Препарат не требует специальных температурных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Раствор для инфузий 100 мл (200 мг); по 1 флакону в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).