Ципринол

Склад

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг, або 500 мг, або 750 мг ципрофлоксацину у вигляді ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, пропіленгліколь.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: круглі білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

таблетки по 500 мг: овальні білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

таблетки по 750 мг: овальні, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з обох боків.

Фармакотерапевтична група

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

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Ципрофлоксацин *in vitro* проявляє високу ефективність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних збудників. Механізм антибактеріальної дії зумовлений здатністю ципрофлоксацину 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.

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією в сироватці крові (Cmax) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) та МІК.

Спектр антибактеріальної активності.

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

від резистентних штамів.

Рекомендації EUCAST

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriaceae	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
*Staphylococcus spp.*1	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
Haemophilus influenzae та*Moraxella catarrhalis*	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
Neisseria gonorrhoeae	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Neisseria meningitidis	£ 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 чутливіin vitro такі роди та види бактерій (для виду Streptococcus див. розділ «Особливості застосування»).

Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів

Грампозитивні аеробнімікроорганізми

Bacillus anthracis1)

Грамнегативні аеробні мікроорганізми

Aeromonas spp

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae2)

Legionella spp

Moraxella catarrhalis2)

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp

Salmonella spp. 2)

Shigella spp. 2)

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

Chlamydia trachomatis3)

Chlamydia pneumoniae3)

Mycoplasma hominis3)

Mycoplasma pneumoniae3)

Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Enterococcus faecalis3)

Staphylococcus spp. 1)4)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii5)

Burkholderia cepacia2) 5)

Campylobacter spp.2) 5)

Citrobacter freundii2)

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae2)

Escherichia coli2)

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae2)

Morganella morganii2)

Neisseria gonorrhoeae2)

Proteus mirabilis2)

Proteus vulgaris2)

Providencia spp

Pseudomonas aeruginosa2)

Pseudomonas fluorescens

Serratia marcescens2)

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) Було доведено, що прийом антибіотиків одразу після контакту зі спорамиBacillus anthracis допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Лікування тривалістю 2 місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг 2 рази на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою дорослих. Лікарю слід звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

2) Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями.

3) Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності.

4) Метицилін-резистентний S. aureus дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить близько 20-50 % і є зазвичай високим у госпітальних ізолятів.

5) Показник резистентності ≥ 50 % в одній або більше країн ЄС.

За результатами досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторюваних доз, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності ципрофлоксацину не виявлено особливої небезпеки для людей.

Фармакокінетика

Абсорбція

При пероральному застосуванні ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкого кишечнику. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 1-2 години.

Одноразові дози 100-750 мг призводять до дозозалежних максимальних сироваткових концентрацій (Cmax) між 0,56 та 3,7 мг/л. Сироваткова концентрація зростає пропорційно до збільшення дози до 1000 мг.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %.

Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками крові незначний (20-30 %), знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин вільно дифундує у позасудинний простір. Значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла, доводить, що ципрофлоксацин проникає у тканини у концентраціях, які можуть у багато разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові. Ципрофлоксацин досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та в тканинах сечовидільного тракту, статевих органах (простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

Метаболізм

Були зафіксовані невисокі концентрації таких чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацину (М1), сульфоципрофлоксацину (М2), оксоципрофлоксацину (М3) та формілципрофлоксацину (М4). Метаболіти демонструють*in vitro*антимікробну активність, але меншою мірою, ніж початкова сполука.

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

Виведення

Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді як нирками, так і через кишечник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб із нормальною нирковою функцією - приблизно 4-7 годин.

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 у першу чергу трансінтестинальною секрецією та метаболізмом. 1 % дози виділяється через жовчні шляхи. Ципрофлоксацин у високих концентраціях присутній у жовчі.

Клінічні характеристики

Показання.

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;
- тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха;
- загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями;
- інфекції сечового тракту.

Інфекційні ураження статевої системи:

- гонококовий уретрит і цервіцит, спричинений чутливими штамами*Neisseria gonorrhoeae;*
- орхоепідидиміт, зокрема спричинений чутливими штамами*Neisseria gonorrhoeae;*
- запальні захворювання тазових органів, зокрема спричинені чутливими штамами *Neisseria gonorrhoeae.*

Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників).

Інтраабдомінальні інфекції.

Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.

Інфекції кісток та суглобів.

Профілактика інвазивних інфекцій, спричиненихNeisseria meningitidis

Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна застосовувати для терапії пацієнтів із нейтропенією та гіпертермією у разі підозри щодо бактеріального інфекційного ґенезу пропасниці у вказаної категорії пацієнтів.

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

Протипоказання.

Ципрофлоксацин не слід застосовувати при підвищеній чутливості до активної речовини препарату або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов’язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові.

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 Н2-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 знижуватись.

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 прискорює 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 розвинутися при супутньому застосуванні вказаних препаратів.

Силденафіл

Cmax 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 Cmax 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 статевої 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 покращення, терапію слід переглянути.

Інфекції сечового тракту

У країнах Європейського Союзу спостерігається різна резистентність до фторхінолонівз 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

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. Лікування ципрофлоксацином дітей слід розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

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.

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-ризику, коли інше лікування застосувати не можна або коли загальноприйняте лікування виявилося 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 припиняють (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 вживати 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 QTc. 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 незміненій 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 Р450

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.

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 пересторороги 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.

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.

Спосіб застосування та дози.

Доза визначається згідно з показанням, тяжкістю та місцем інфекції, чутливістю організму(-ів) - збудника(-ів) до ципрофлоксацину, нирковою функцією пацієнта, а у дітей -відповідно до маси тіла.

Тривалість лікування залежить від тяжкості перебігу захворювання, особливостей клінічної картини та типу збудника.

Лікування інфекцій, спричинених певними бактеріями (наприклад*Pseudomonas aeruginosa*,*Acinetobacter*або*Staphylococci*), може вимагати застосування вищих доз ципрофлоксацину та одночасного призначення інших необхідних антибактеріальних препаратів.

Лікування деяких інфекцій (наприклад запальних захворювань органів малого таза, інтра-абдомінальних інфекцій, інфекцій у пацієнтів із нейтропенією, інфекцій кісток та суглобів) може вимагати одночасного призначення інших необхідних антибактеріальних препаратів залежно від виду виявлених патогенів.

Дозування для дорослих

Існує дозування препарату Ципринол® таблетки по 750 мг.

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції нижніх дихальних шляхів	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на	7-14 днів

		добу	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	7-14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	7-14 днів
	Важкий перебіг отиту зовнішнього вуха	750 мг 2 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечового тракту (див.розділ «Особливості застосування»)	Неускладнений цистит	Від 250 мг 2 рази на добу до 500 мг 2 рази на добу	3 дні
		Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг	
	Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит	500 мг 2 рази на добу	7 днів
	Ускладнений пієлонефрит	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Не менше 10 днів, при деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжувати понад 21 день
	Простатит	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний)
Інфекції статевих	Гонококовий уретрит і цервіцит	Разова доза	1 день (разова доза)

органів		500 мг	
	Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Не менше 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдоміальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема *Shigella* spp., окрім *Shigella dysenteriae,* тип 1, і емпіричне лікування тяжкої діареї мандрівників	500 мг 2 рази на добу	1 день
	Діарея, спричинена *Shigella dysenteriae,* тип 1	500 мг 2 рази на добу	5 днів
	Діарея, спричинена *Vibrio cholerae*	500 мг 2 рази на добу	3 дні
	Тифоїдна лихоманка	500 мг 2 рази на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин		Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів		Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Максимально 3 місяці
Пацієнти із нейтропенією та гіпертермією у разі підозри щодо бактеріального інфекційного генезу пропасниці. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно		Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Терапію слід продовжувати весь період нейтропенії

з відповідними антибактеріальними препаратами/препаратом згідно з офіційними рекомендаціями		
Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених*Neisseria meningitidis*	Разова доза 500 мг	1 день (разова доза)
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту.	500 мг 2 рази на добу	60 днів з дня підтвердженого контакту з*Bacillus anthracis*

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, обрану згідно з тяжкістю інфекції та кліренсом креатиніну пацієнта.

Ниркова та печінкова недостатність.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину дітям із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводили.

Рекомендовані початкові та підтримуючі дози для пацієнтів із порушеною нирковою функцією:

Кліренс креатиніну [мл/хв/1,73 м2]	Креатинін сироватки крові [мкмоль/л]	Доза для перорального прийому [мг]
> 60	< 124	Див. звичайне дозування
30-60	124-168	250-500 мг кожні 12 годин
< 30	>169	250-500 мг кожні 24 годин
Пацієнти на гемодіалізі	>169	250-500 мг кожні 24 годин (після діалізу)
Пацієнти на перитонеальному діалізі	>169	250-500 мг кожні 24 годин

Пацієнтам із печінковою недостатністю немає необхідності у зміні дозування ципрофлоксацину.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину дітям із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводили.

Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати не розжовуючи й запивати рідиною. Їх можна приймати незалежно від прийому їжі. При прийомі натще діюча речовина всмоктується швидше. Таблетки ципрофлоксацину не можна приймати разом із молочними продуктами (наприклад з молоком, йогуртом) або фруктовими соками з додаванням мінералів (наприклад з апельсиновим соком, збагаченим кальцієм) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У тяжких випадках або якщо пацієнт нездатний приймати таблетки (зокрема, при ентеральному харчуванні) рекомендується розпочинати терапію із внутрішньовенного шляху введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

Діти.

Застосування ципрофлоксацину дітям потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину повинен проводити лише лікар із досвідом ведення дітей, хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції.

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Кістозний фіброз	20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій дозі 750 мг*	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій дозі 750 мг*	Від 10 до 21 днів
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки у пацієнтів, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій дозі 500 мг	60 днів з дня підтвердженого контакту з*Bacillus anthracis*

Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, при максимумі 750 мг* на одну дозу	Відповідно до типу інфекцій

* препарат застосовувати у відповідному застосуванні.

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані щодо безпеки ципрофлоксацину для дітей показали частоту виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням ципрофлоксацину (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів). Зростання кількості випадків артропатій, пов'язаних із застосуванням ципрофлоксацину, статистично незначуще. Однак лікування ципрофлоксацином дітей слід розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Передозування.

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

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, підвищену втомлюваність, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Повідомлялось також про оборотну ниркову токсичність. Окрім звичайних невідкладних викид крові із шлуночків, рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ у зв'язку з можливістю подовження QT-інтервалу. Моніторинг функції нирок, зокрема визначення pH сечі і у разі необхідності - підвищення її кислотності, необхідно проводити для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини та приймати антациди, що містять магній та кальцій, які знижують абсорбцію ципрофлоксацину.

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

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як нудота та діарея.

Інфекції та інвазії: грибкові суперінфекції, антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко - летальний) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

*З боку імунної системи:*алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для

життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

*Психічні розлади:*психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку, парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми з можливістю виникнення епілептичного статусу (див. розділ «Особливості застосування»), мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія та псевдопухлини мозку, периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травної системи: зниження апетиту, гіперглікемія, нудота, діарея, блювання, біль у ділянці шлунка і кишечнику, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит, некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яке загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку органів зору:*порушення зору, порушення кольорового сприйняття.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах, втрата слуху/порушення слуху.

*З боку серцевої системи :*тахікардія, шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes)*.

З боку судинної системи: вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт.

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади: диспное (включаючи астматичні стани).

*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 (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тонусу і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллового) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

*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: астенія, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

Лабораторні показники: підвищення активності лужної фосфатази крові, відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази.

*Ці реакції фіксувалися під час постмаркетингового періоду і спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику щодо подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування дітям

У дітей артропатія спостерігається частіше, ніж у дорослих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Також були зареєстровані такі побічні реакції на препарат як алергічний набряк, зменшення апетиту і кількості їжі, що вживається; гіпоглікемія, порушення поведінки, суїцидальні думки, спроба самогубства, гіперестезія, пухирці, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, погане самопочуття, порушення ходи, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, тимчасове порушення функції печінки, біль, відчуття серцебиття, тріпотіння передсердь, шлуночкові ектопії, артеріальна гіпертензія, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, тромбоз судин головного мозку, флебіт, безсоння, маніакальна реакція, атаксія, летаргія, сонливість, слабкість, нездужання, фобія, деперсоналізація, болючість слизової оболонки порожнини рота, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечнику, шлунково-кишкові кровотечі, лімфаденопатія, збільшення рівня ліпази, суглобові порушення, загострення подагри, нефрит, поліурія, порушення сечовипускання, уретральна кровотеча, вагініт, ацидоз, біль у грудних залозах, носова кровотеча, набряк легень або гортані, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія, фототоксичні реакції, припливи, озноб, набряк обличчя, шиї, губ, кон'юнктиви, рук, шкірний кандидоз, гіперпігментація, пітливість, зниження гостроти зору, диплопія (двоїння в очах), біль в очах, порушення смаку, ахроматопсія.

Побічні реакції на препарат Ципринол®, зареєстровані протягом постмаркетингового спостереження, включали: ажитацію, ексфоліативний дерматит, еритему, гіперестезію, гіпертонію, метгемоглобінемію, збільшення МНВ, у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, кандидоз (оральний, шлунково-кишковий, вагінальний), міастенію, ністагм, полінейропатію, гіперкаліємію, зміни протромбінового часу, психоз, збільшення рівня тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти, зменшення рівня гемоглобіну, геморагічний діатез, збільшення рівня моноцитів, лейкоцитоз, циліндрурію.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності .

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Інструкція препарату Ципринол представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Ципринолу з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш лікуючий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечне для вашого здоров'я!