

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### Ципринол® (Ciprinol®)

#### **Склад.**

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

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, титану діоксид (E171), гідроксипропілметилцелюлоза, пропіленгліколь.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J01MA02.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

###### **Дорослі**

Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені чутливими до ципрофлоксацину збудниками:

- інфекції дихальних шляхів; лікування пневмоній, спричинених *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* та стафілококами;
- інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа;
- інфекції очей;
- інфекції органів черевної порожнини, бактеріальні інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- сепсис;
- профілактика та лікування інфекцій у хворих з ослабленим імунітетом (у тому числі – під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії);
- вибіркова деконтамінація кишечника під час лікування імунодепресантами.

###### **Діти**

Як препарат другого або третього ряду для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E.coli*, у дітей віком від 1 до 17 років, а також для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей з муковісцидозом легень віком від 5 до 17 років.

###### **Для дорослих і дітей**

Зниження ризику виникнення або прогресування сибірки після аерогенного контакту з *Bacillus anthracis*.

##### **Протипоказання.**

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

Однчасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину в плазмі крові.

**Спосіб застосування та дози.**

Режим дозування встановлюють індивідуально, залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, а також від виду і чутливості збудника.

Рекомендуються такі дози:

- при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, а також при гонорейі: по 125 мг двічі на добу;
- при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, а також при інфекціях дихальних шляхів: по 250-500 мг двічі на добу;
- при інших інфекціях препарат призначають по 500 мг двічі на добу;
- при інфекціях тяжкого перебігу, при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз, при інфекціях органів черевної порожнини, кісток і суглобів, спричинених *Pseudomonas* або стафілококами, при перитоніті та септицемії, а також при гострих пневмоніях, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, дозу слід збільшити до 750 мг двічі на добу.

Максимальна добова доза становить 1500 мг.

При лікуванні амбулаторних хворих на пневмонію, спричинену *Pneumococcus*, ципрофлоксацин не слід застосовувати як препарат першого вибору.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини. Препарат можна приймати незалежно від часу прийому їжі, проте прийом натщесерце прискорює засвоєння ципрофлоксацину.

Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати таблетки, рекомендується проводити парентеральну терапію інфузійним розчином ципрофлоксацину, а після покращання стану перейти до лікування таблетованою формою препарату.

Пацієнтам літнього віку слід призначати нижчі дози ципрофлоксацину, виходячи з тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну (наприклад, при кліренсі креатиніну 30-50 мл/хв. Рекомендована доза ципрофлоксацину складає 250-500 мг кожні 12 год).

Дітям препарат допустимо призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик / користь – через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин. Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилось тільки за переліченими вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину у дітей за іншими показаннями обмежений.

Слід дотримуватись такого режиму дозування:

- при ускладненнях муковісцидозу легень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, дітям віком від 5 до 17 років призначають 20 мг/кг маси тіла перорально 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 1500 мг. Тривалість лікування становить 10-14 днів;
- при інфекціях сечовивідних шляхів або пієлонефриті доза повинна становити від 6 до 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин, але не більше максимальної дози 400 мг, або від 19 до 20 мг/кг маси тіла кожні 12 годин, але не більше максимальної дози 750 мг.

Для зниження ризику виникнення або прогресування сибірки у людей після аерогенного контакту з *Bacillus anthracis* доза для дорослих становить 500 мг двічі на добу, для дітей - 15 мг/кг маси тіла двічі на добу. Не слід перевищувати максимальну разову дозу – 500 мг і добову дозу – 1000 мг. Прийом препарату слід починати одразу після припущення або підтвердження інфікування. Загальна тривалість прийому ципрофлоксацину при легеневій формі сибірки складає 60 днів.

**Порушення функції нирок**

При кліренсі креатиніну від 31 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 1000 мг на добу.

При кліренсі креатиніну 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або менше, або його концентрація в плазмі крові від 2 мг/100 мл або більше максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 500 мг на добу.

Порушення функції нирок + гемодіаліз.

При кліренсі креатиніну 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або менше, або його концентрація в плазмі крові від 2 мг/100 мл або більше максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 500 мг на добу; в дні проведення гемодіалізу ципрофлоксацин приймають після

проведення процедури.

Порушення функції нирок + перитонеальний діаліз у амбулаторних пацієнтів.

1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацину (1 x 500 мг) або 2 таблетки по 250 мг (2 x 250 мг).

*Порушення функції печінки*

У корекції дози немає необхідності.

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та результатів бактеріологічних досліджень. Рекомендується продовжувати лікування протягом принаймні трьох діб після нормалізації температури або зникнення клінічних симптомів. Тривалість лікування при гострій неускладненій гонорей та циститі становить одну добу. При інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини тривалість лікування досягає 7 діб. При остеомієліті курс терапії може бути продовжений до двох місяців. При інших інфекціях тривалість курсу лікування зазвичай становить 7 - 14 діб. У хворих з ослабленим імунітетом лікування проводять протягом усього періоду нейтропенії. При інфекціях, спричинених стрептококами та хламідіями, лікування повинно тривати не менше 10 діб.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що можуть виникнути під час вживання ципрофлоксацину, класифіковані в наступні групи згідно з їх частотою:

- дуже часто > 1/10,
- часто > 1/100, < 1/10,
- нечасто > 1/1 000, < 1/100,
- рідко > 1/10 000, < 1/1 000,
- дуже рідко < 1/10 000, включаючи поодинокі випадки.

Частота побічних реакцій класифікована згідно зі системами органів:

З боку кров'яної та лімфатичної систем:

- *нечасто*: еозинофілія, лейкопенія;
- *рідко*: анемія, гранулоцитопенія, лейкоцитоз, змінені рівні протромбіну, тромбоцитопенія, тромбоцитоз;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: гемолітична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку.

З боку нервової системи:

- *нечасто*: головний біль, запаморочення, втома, безсоння, збудження, сплутаність свідомості;
- *рідко*: галюцинації, перспірація, парестезія, відчуття страху, нічні марення, депресія, тремор, судоми, гіпестезія;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: нестабільна поведінка, психози, підвищений внутрішньочерепний тиск, атаксія, гіперестезія, судомне скорочення.

З боку органів чуття:

- *нечасто*: зміна смаку і порушення зору;
- *рідко*: шум у вухах, тимчасова глухота (особливо для високих частот), порушення зору (диплопія, порушення відчуття кольору);
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: втрата смаку (зазвичай, тимчасово).

З боку серцево-судинної системи:

- *рідко*: тахікардія, мігрень, втрата свідомості, гарячі припливи та перспірація, периферичні набряки;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: васкуліт.

З боку дихальної системи:

- *рідко*: задишка, набряк гортані.

З боку травного тракту, печінки, жовчного міхура та жовчних протоків:

- *часто*: нудота, діарея;
- *нечасто*: блювання, абдомінальний біль, метеоризм, втрата апетиту;
- *рідко*: холестатична жовтяниця, псевдомембранозний коліт;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: гепатит (виключно, має місце печінкова недостатність,

що становить загрозу для життя).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

- *часто*: висип;
- *нечасто*: свербіж, макулопапулярний висип, кропив'янка;
- *рідко*: реакції фоточутливості;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: петехії, папули, геморагічні кісти, кірки/струпи (в результаті васкуліту), поліморфна ексудативна еритема, нодозна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайела).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

- *нечасто*: біль у суглобах;
- *рідко*: біль у м'язах, набряк суглобів;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: тендиніт (особливо тендиніт Ахіллового сухожилля), розрив сухожилля, міастенія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

- *рідко*: інтерстиціальний нефрит, тимчасова ниркова недостатність, гематурія та кристалурія.

Загальні порушення:

- *нечасто*: відчуття слабкості, довготривале застосування може призвести до надлишкового росту резистентних бактерій та грибів (псевдомембранозний коліт, кандидоз);
- *рідко*: реакції гіперчутливості, спричинене препаратом підвищення температури тіла, анафілактичні реакції (набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, ускладнене дихання, загроза розвитку шоку), які можуть мати місце після першої дози, біль у кінцівках, спині та груднині;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: реакції, подібні на сироваткову хворобу, загострення міастенії.

Лабораторні показники:

- *нечасто*: підвищення активності трансаміназ і лужної фосфатази, підвищення рівня сечовини, креатиніну та білірубину в сироватці;
- *рідко*: гіперглікемія, кристалурія та гематурія;
- *дуже рідко, включаючи поодинокі випадки*: підвищення рівнів амілази та ліпази.

При виникненні тяжких побічних ефектів (особливо у разі реакцій гіперчутливості, псевдомембранозного коліту, порушень з боку центральної нервової системи, галюцинацій або болю в ділянці сухожилля) лікування слід припинити.

**Передозування.**

Немає повідомлень про передозування.

Занадто великі дози можуть спричинити нудоту, блювання, діарею, головний біль і запаморочення; у найтяжчих випадках можливі також затьмарення свідомості, тремор, галюцинації і судоми. При передозуванні необхідно провести симптоматичне лікування. Слід забезпечити достатнє надходження рідини в організм, створення кислої реакції сечі (для попередження утворення кристалів). У разі прийому надто великої кількості таблеток рекомендується зробити промивання шлунка, прийняти активоване вугілля та проносний засіб. Гемодіаліз не є клінічно ефективним при інтоксикації.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Немає достатньо даних щодо застосування ципрофлоксацину під час вагітності.

Під час вагітності та годування груддю застосування препарату допускається тільки в тому випадку, коли очікувана користь переважає потенційний ризик, наприклад, якщо вони перебували в аерогенному контакті з *Bacillus anthracis*. Існує ймовірність негативного впливу ципрофлоксацину на розвиток суглобового хряща в організмі дитини.

Оскільки ципрофлоксацин виділяється в грудне молоко, його прийом не рекомендований під час годування груддю. Годування груддю слід припинити, якщо лікування ципрофлоксацином дійсно необхідно для матері.

**Діти.**

Під час лікування дітей і підлітків віком до 18 років (від 5 до 17 років) застосування препарату допускається тільки за відповідними показаннями в тому випадку, коли очікувана користь переважає потенційний ризик, наприклад, якщо вони перебували в аерогенному контакті з *Bacillus anthracis*. Кількість досліджень у таких пацієнтів недостатня; не виключена можливість ушкодження суглобового хряща протягом росту. Аналіз даних про безпечність ципрофлоксацину у пацієнтів віком до 18 років з муковісцидозом не виявив жодного ушкодження хряща чи суглоба.

Немає досвіду застосування препарату у дітей з порушенням функції нирок або печінки.

**Особливості застосування.**

Оскільки ципрофлоксацин може спричинити тяжкі реакції з боку центральної нервової системи (судоми, підвищений внутрішньочерепний тиск, психози, які становлять самозагрозу для пацієнта, депресії, запаморочення, часткове затьмарення свідомості, нервозність), треба особливо обережно призначати ці ліки хворим літнього віку, хворим з порушеннями функції центральної нервової системи (епілепсія, знижений судомний поріг, судоми в анамнезі, зменшений церебральний кровообіг, апоплексія, психічні порушення).

У хворих з тяжкими ураженнями печінки стан може погіршитись.

У хворих з будь-яким типом ниркової недостатності і дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази прийом Ципринолу може спричинити гемолітичну анемію.

Відомо, що вже перший прийом препарату може спричинити тяжкі алергічні реакції.

Слід уникати підлужування сечі під час лікування ципрофлоксацином через можливу кристалурію у лужній сечі. Перед лікуванням і під час прийому ципрофлоксацину треба забезпечити достатню гідратацію хворого. Для хворих з нирковою недостатністю треба або зменшити дозу, або збільшити інтервал між прийомами ліків.

Слід уникати сонячних променів та штучних джерел ультрафіолетового світла під час лікування ципрофлоксацином, оскільки можуть спостерігатися реакції фоточутливості.

Прийом препарату може поєднуватися із зростанням резистентності мікроорганізмів. Тому треба звертати увагу на випадки тяжкої і тривалої діареї, яка може бути виявом псевдомембранозного коліту. У такому разі треба припинити прийом ліків та призначити відповідну терапію.

Є повідомлення про поодинокі випадки тендиніту або навіть розриву сухожилля під час лікування хінолонами, особливо у пацієнтів літнього віку, які також приймають кортикостероїди. Рекомендується припинити прийом препарату при виникненні болю вздовж сухожилля або при появі перших ознак тендиніту. Під час лікування і відразу ж після його завершення пацієнт повинен уникати надмірних фізичних навантажень.

Під час лікування пацієнти не повинні вживати алкоголь.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Ципринол чинить незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. При звичайних дозах він може погіршити уважність, особливо на початку лікування, титрування доз та при супутньому вживанні спиртного. Пацієнт повинен мати на увазі, що його здатність до керування автомобілем та іншими механічними засобами під час лікування ципрофлоксацином може бути обмеженою.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У пацієнтів, які повинні приймати ципрофлоксацин разом з антацидами (в яких міститься алюміній, магній або кальцій) або сукральфат, відбувається зниження абсорбції ципрофлоксацину. Тому рекомендується таким пацієнтам приймати ципрофлоксацин або за 4 години до застосування антацидів чи сукральфату, або через 2-4 години після нього.

Препарати, в яких міститься залізо або цинк, знижують абсорбцію ципрофлоксацину.

Супутній прийом ципрофлоксацину і теофіліну і/або кофеїну може спричинити підвищення концентрації теофіліну і/або кофеїну в сироватці і подовжити час їх виведення. Ризик появи таких побічних ефектів збільшується. Паралельне призначення ципрофлоксацину і циклоспорину підвищує нефротоксичність циклоспорину. Рекомендовано частіше перевіряти концентрації теофіліну та циклоспорину в сироватці.

Паралельний прийом ципрофлоксацину і пероральних антикоагулянтів може подовжити час кровотечі, тому рекомендується періодично контролювати протромбіновий час.

Під час лікування ципрофлоксацином існує підвищений ризик розриву сухожилля у хворих, які паралельно проходять курс терапії кортикостероїдами.

Паралельне призначення ципрофлоксацину й фенітоїну може призвести або до підвищення, або до зниження концентрацій фенітоїну в сироватці.

З особливою обережністю слід призначати препарат при лікуванні пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, оскільки дія глібенкламиду може посилитись і спричинити гіпоглікемію.

Паралельне призначення деяких нестероїдних протизапальних ліків (особливо опіоїдних анальгетиків, наприклад, фенбуфену) і дуже високих доз хінолонів може спричинити судоми.

***Фармакологічні властивості.******Фармакодинаміка.***

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, який відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, необхідній для здійснення нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат здійснює швидкий та виражений бактерицидний вплив на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Виявляє високу ефективність стосовно практично всіх грамнегативних і грампозитивних збудників. До ципрофлоксацину чутливі *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Hafnia spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Proteus* (як індолпозитивні, так й індолнегативні штами), *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia*, *Vibrio spp.*, *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* (у тому числі – *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella*, *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.*, *Branhamella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Brucella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Listeria spp.*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій. Різну чутливість виявляють *Gardnerella spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*. Анаеробні коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) помірно чутливі до ципрофлоксацину, а *Bacteroides* – стійкий. Ципрофлоксацин ефективний стосовно бактерій, які виробляють бета-лактамази. Препарат виявляє активність також стосовно мікроорганізмів, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. У ряді випадків ципрофлоксацин активний стосовно штамів мікроорганізмів, резистентних до інших препаратів групи фторхінолонів. Проте слід мати на увазі, що між різними фторхінолонами існує перехресна резистентність. Як

правило, резистентні до препарату *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, *Treponema pallidum*. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово ("багатоступінчастий" тип).

#### *Фармакокінетика.*

Максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,5-1,8 години після перорального застосування та залежить від дози. Прийом їжі може впливати на цей час, але він не впливає ні на об'єм концентрації, ні на площу під кривою концентрація в плазмі-час. Антациди (що містять Mg, Al та Ca), сукральфат, Fe та Zn можуть значно вплинути на абсорбцію. Якщо антациди додати через 2-4 години після прийому ципрофлоксацину, абсорбція ципрофлоксацину є нормальною. Біодоступність у людини становить 56-77 %. Період напіввиведення становить 3-4 години. В осіб літнього віку він може бути дещо довшим (3,3-6,8 години).

Ципрофлоксацин виводиться, головним чином, з сечею. Через 48 годин виводяться 30-50 % дози в незмінному стані, а також активні метаболіти та 11-12 % неактивних метаболітів. За цей період часу до 8 % метаболітів виводяться з фекаліями. Кліренс ципрофлоксацину через нирки, який становить приблизно 5 мл/сек, перевищує нормальну клубочкову фільтрацію. Можливо, значна частина ципрофлоксацину активно виділяється через ниркові каналці. Супутній прийом пробенециду зменшив виведення ципрофлоксацину через нирки на 50 %, що повинно підтримувати висунуте вище припущення.

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше, ніж 0,33 мл/сек) може мати місце подовження періоду напіввиведення ципрофлоксацину, порівняно зі здоровими дорослими. Рекомендується, щоб доза була знижена на половину чи, якщо можливо, були виміряні концентрації препарату в сироватці, і після цього була відповідна скоригована доза. В осіб літнього віку виведення ципрофлоксацину знижується, якщо вони мають ниркову недостатність.

Пацієнти з порушенням функції печінки не потребують жодного коригування дози.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 250 мг: круглі, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою на одному боці;

таблетки по 500 мг: овальні, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою на одному боці;

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

**Термін придатності** – 5 років.

#### **Умови зберігання.**

Таблетки по 250 мг та 500 мг: зберігати в захищеному від світла та вологи місці при температурі не вище 25 °С.

Таблетки по 750 мг: зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг № 10 в блістері та в картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг № 10 в блістері та в картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 750 мг № 10, № 20 в блістерах (1x10, 2x10) та в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** КРКА, д.д., Ново место.

