

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОМБИФЛОКС®**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Комбифлокс ®**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

орнидазол + офлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав:**

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: орнидазол - 500 мг, офлоксацин - 200 мгВспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 238,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 15,00 мг, кроскармеллоза натрия - 10,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 10,00 мг, тальк - 6,00 мг, магния стеарат - 12,00 мг.Вспомогательные вещества (оболочка): опадрай оранжевый - 27,00 (гипромеллоза - 40 %; лактозы моногидрат - 22 %; титана диоксид - 18,2 %; макрогол 3000 - 8,0 %; триацетин - 6,0 %; краситель солнечный закат желтый (Е 110) - 5,8 %), гипромеллоза - 3,50 мг, тальк - 3,000, краситель хинолиновый желтый - 0,100 мг.**Описание**

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с делительной риской на одной стороне. Цвет на изломе – желтовато-кремовый.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробные препараты в комбинации.**Код АТХ:** J01RA09**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Орнидазол – противопрозоидное и противомикробное средство, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы орнидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных бактерий и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа орнидазола взаимодействует с

ДНК клетками микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*, а также некоторых анаэробов, таких как *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*

Офлоксацин - является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов, обладающим бактерицидным действием. Основным механизмом действия хинолонов является специфическое ингибирование бактериальной ДНК-гиразы. ДНК-гираза необходима для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. Ее ингибирование приводит к раскручиванию и дестабилизации бактериальной ДНК и, вследствие этого, к гибели микробной клетки.

Высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Фторхинолоны обладают бактерицидной активностью, зависимой от концентрации. И умеренным постантибактериальным действием. Соотношение AUC и минимальной подавляющей концентрации (МПК) или соотношение максимальной концентрации и МПК являются прогнозирующим фактором для успешного клинического лечения.

Чувствительные микроорганизмы

Непостоянно чувствительные микроорганизмы (возможно вследствие приобретенной резистентности): *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Staphylococcus spp.* (коагулазонегативные штаммы), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus pneumoniae*.

Резистентные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium difficile*, *Enterococci* (в т.ч. *Enterococcus faecium*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* (метициллин-резистентные), *Nocardia spp.*

Резистентность

Резистентность к офлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутации генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на проницаемость внешних структур микробной клетки (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также влиять на чувствительность микроорганизмов к офлоксацину.

Пограничные значения МПК

Пограничные значения МПК (мг/мл) офлоксацина, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST).

Микроорганизмы	Чувствительные (мг/л)	Резистентные (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,12	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,5	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,25
Пограничные значения МПК, не связанные с конкретным видом микроорганизмов	≤0,5	>1

Фармакокинетика

Всасывание:

Как офлоксацин, так и орнидазол хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте после перорального применения. Биодоступность - 90% (орнидазол) - практически 100% (офлоксацин). Связь с белками плазмы - 13% (орнидазол) - 25% (офлоксацин). Максимальная концентрация (C_{max}) офлоксацина после приема дозы 200 мг составляет 2,5-3 мкг/мл. Концентрации орнидазола в плазме крови находятся в диапазоне 6-36 мг/л. Время достижения максимальной концентрации для офлоксацина (T_{Cmax}) - 1 час, для орнидазола - 3 ч.

Распределение:

Офлоксацин: объем распределения - примерно 120 л.

Орнидазол: проникает в большинство тканей и жидкостей организма, проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и плаценту, проникает в грудное молоко. При многократном приеме 500 мг или 1000 мг орнидазола здоровыми добровольцами через каждые 12 ч коэффициент кумуляции равняется 1,5-2,5.

Метаболизм и выведение:

Офлоксацин: Менее 5% офлоксацина подвергается биотрансформации. Выводится, главным образом, почками (80-90% введенной дозы – в неизмененном виде). В моче обнаруживаются два основных метаболита: N-десметилофлоксацин и офлоксацин N-оксид. Около 4% офлоксацина выводится с желчью в виде глюкуронидов. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет 6-7 ч. Концентрации офлоксацина в моче и в

инфицированных мочевых путях превышают концентрации офлоксацина в сыворотке крови в 5-100 раз.

Орнидазол: метаболизируется в печени с образованием, в основном, 2-гидроксиметил и альфа-гидроксиметил метаболитов. Оба метаболита менее активны в отношении *Trichomonas vaginalis* и анаэробных бактерий, чем неизмененный орнидазол. T_{1/2} около 13 часов. После однократного приема 85% выводится почками в течение первых 5 дней, главным образом в виде метаболитов; в неизмененном виде (4%), и кишечником (20-25%), кумулирует.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста отмечается T_{1/2} офлоксацина, но C_{тах} не изменяется.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности T_{1/2} офлоксацина увеличивается; общий и почечный клиренс снижаются пропорционально снижению клиренса креатинина (КК).

Фармакокинетика орнидазола при почечной недостаточности не изменяется. Следовательно, коррекции дозы не требуется. Орнидазол выводится при гемодиализе. Перед началом гемодиализа требуется дополнительная доза орнидазола (50% от обычной дозы).

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени T_{1/2} орнидазола увеличен (22 ч в сравнении с 14 ч), а клиренс ниже (35 в сравнении с 51 мл/мин), по сравнению со здоровыми людьми. Интервал дозирования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью должен быть удвоен.

Показания к применению

Смешанные бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в ассоциации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими:

инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и желчевыводящих путей, половых органов и органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, кольпит, простатит, орхит, эпидидимит), пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к офлоксацину, орнидазолу, другим фторхинолонам или производным имидазола, вспомогательным веществам препарата; эпилепсия; органические заболевания центральной нервной системы; поражение сухожилий на фоне ранее

проводившегося лечения фторхинолонами; детский возраст до 18 лет (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка); беременность и период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у плода и ребенка); псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*); патологические изменения крови и аномалии клеток крови, почечная недостаточность (КК ≤ 50 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

У пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с поражениями центральной нервной системы: выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, в том числе в анамнезе, травмы головного мозга в анамнезе; у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен или другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теофиллин);

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;

У пациентов с нарушениями функции почек (КК > 50 мл/мин);

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести;

У пациентов с порфирией;

У пациентов с факторами риска удлинение интервала QT; у пациентов пожилого возраста; при нескорректированных электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия); при синдроме врожденного удлинения интервала QT; при заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных средств, способных удлинять интервал QT (антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин;

У пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие хинолоны, такими как неврологические реакции;

У пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий (см. раздел «Особые указания»));

У пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения

аорты (например синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз) (см. раздел «Особые указания»);

Одновременное применение с препаратами лития;

Алкоголизм.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Возобновление грудного вскармливания возможно не ранее, чем через 48 часов после приема последней дозы препарата.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 час до еды или через 2 часа после еды, запивая достаточным количеством воды. Не следует разжевывать или разрушать таблетку.

Рекомендуемая доза – 1 таблетка 2 раза в день в течение 7-10 дней.

Необходимо продолжать прием препарата на протяжении 2-х дней после устранения симптомов заболевания.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушениях функции почек (КК >50 мл/мин) коррекции режима дозирования не требуется. Пациентам с КК ≤ 50 мл/мин препарат противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции режима дозирования не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат противопоказан.

Пациенты пожилого возраста

Возраст пациентов не требует коррекции дозы препарата. Однако при применении препарата у пациентов пожилого возраста особое внимание следует уделять функции почек.

Побочное действие

Нарушения со стороны сердца: тахикардия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT, желудочковая аритмия типа «пируэт» (особенно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT).

Нарушения со стороны сосудов: повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость, парестезия, дисгевзия (расстройство восприятия вкуса), паросмия (расстройство восприятия запаха), периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, судороги, экстрапирамидные симптомы, включая тремор, и другие нарушения мышечной координации, агевзия, повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга), временная потеря сознания, ригидность мышц.

Нарушения психики: агитация, нарушения сна, бессонница, нарушение внимания, дезориентация, нарушение памяти, делирий, психотические нарушения (например, галлюцинации), тревога, нервозность, спутанность сознания, ночные кошмары, депрессия, психотические нарушения и депрессия с причинением себе вреда, в редких случаях, вплоть до суицидальных мыслей или попыток.

Нарушения со стороны органа зрения: раздражение слизистой оболочки глаза, конъюнктивит, нарушения зрения (диплопия, нарушение цветовосприятия), увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго, нарушения слуха (звон в ушах), потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, назофарингит, одышка, бронхоспазм, аллергический пневмонит, выраженная одышка.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, энтероколит (иногда геморрагический), псевдомембранозный колит, диспепсия, запор, метеоризм, панкреатит, стоматит, «металлический» привкус во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и/или щелочная фосфатаза (ЩФ) и/или концентрации билирубина в крови, холестатическая желтуха, гепатит, который может быть тяжелым; при применении офлоксацина (преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени) сообщалось о случаях тяжелой печеночной недостаточности, включая острую печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность, острый интерстициальный нефрит, повышение концентрации мочевины в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, крапивница, гипергидроз, пустулезная сыпь, «приливы» крови к кожным покровам, многоформная эксудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, лекарственная сыпь, сосудистая пурпура, васкулит, который в исключительных случаях может приводить к кожным некрозам, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: тендинит, артралгия, миалгия, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия) (как при применении других фторхинолонов этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним), рабдомиолиз и/или миопатия, мышечная слабость, что особенно важно для пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis), надрыв мышц, разрыв мышц, разрыв связок, артрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: анорексия, гипергликемия, гипогликемия; тяжелая гипогликемия вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

Инфекционные и паразитарные заболевания: грибковые инфекции, резистентность патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, анафилактоидный шок.

Врожденные, наследственные и генетические нарушения: обострение порфирии у пациентов с порфирией.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, повышение температуры тела, боли в спине, груди, конечностях.

Передозировка

Симптомы

Наиболее важными симптомами передозировки являются симптомы со стороны центральной нервной системы (такие как головокружение, спутанность сознания, нарушение сознания, судороги), удлинение интервала QT, а также реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта).

Лечение

В случае передозировки рекомендуется провести промывание желудка и симптоматическую терапию. Для защиты слизистой оболочки желудка могут применяться антациды. Необходимо проводить мониторинг ЭКГ, так как возможно удлинение интервала QT. Фракции офлоксацина можно удалить из организма путем гемодиализа. Специфического антидота не существует. В случае возникновения судорог назначают введение диазепама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Офлоксацин:

С антацидами, содержащими алюминия гидроксид, сукральфат, магния гидроксид, алюминия фосфат, или препаратами, содержащими цинк, железо

Антациды, содержащие алюминия гидроксид, сукральфат, магния гидроксид, алюминия фосфат, или препараты, содержащие цинк или железо, снижают всасывание офлоксацина. При применении вышеперечисленных препаратов и офлоксацина между их приемом следует соблюдать приблизительно двухчасовой интервал.

С антагонистами витамина К

Увеличение значений протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечений (в том числе тяжелых) отмечались у пациентов при одновременном применении офлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина). При одновременном применении антагонистов витамина К необходим контроль свертывающей системы крови.

С глибенкламидом

Офлоксацин может незначительно увеличивать сывороточные концентрации глибенкламида при одновременном применении. При одновременном применении офлоксацина и глибенкламида рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов и концентрацию глюкозы в крови.

С другими гипогликемическими средствами для приема внутрь и инсулином

Офлоксацин увеличивает риск развития гипогликемии, требуется более тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

С пробенецидом, циметидином, фуросемидом или метотрексатом

При применении хинолонов вместе с препаратами, выводящимися из организма путем почечной канальцевой секреции (такими как пробенецид, циметидин, фуросемид, метотрексат), возможно взаимное замедление выведения и увеличение плазменных концентраций (особенно в случае применения высоких доз).

С препаратами, которые могут снижать порог судорожной активности головного мозга, например, теофиллином, фенбуфеном (и другими подобными нестероидными противовоспалительными препаратами)

В клинических исследованиях не было установлено каких-либо фармакокинетических взаимодействий офлоксацина с теофиллином. Однако возможно значительное снижение порога судорожной активности головного мозга при одновременном применении хинолонов с препаратами, снижающими порог судорожной активности головного мозга (теофиллин, фенбуфен [и другие подобные нестероидные противовоспалительные препараты]).

С глюкокортикостероидами

При одновременном применении с глюкокортикостероидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых пациентов.

С препаратами, способными удлинять интервал QT

Офлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT (антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)

С лекарственными средствами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат)

При назначении с лекарственными средствами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат), увеличивается риск развития кристаллурии и нефротоксических эффектов.

Орнидазол:

Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда, что требует соответствующей коррекции их дозы.

Удлиняет миорелаксирующее действие векурония бромид.

Совместим с этанолом (не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу) в отличие от других производных нитроимидазола.

Одновременное применение с фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени уменьшает период полувыведения орнидазола из плазмы крови.

При совместном применении орнидазола с ингибиторами микросомальных ферментов печени (например, циметидин) уменьшается период полувыведения орнидазола из плазмы крови.

Взаимодействие с литием (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные побочные реакции, обусловленные приемом фторхинолонов.

Применение фторхинолонов, в том числе офлоксацина, было связано с потерей трудоспо-

способности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии офлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста или без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение офлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе офлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих побочных реакций.

Почечная, печеночная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы препарата (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).

У пациентов с нарушениями функции печени или почек необходим контроль концентрации офлоксацина в плазме.

Профилактика фотосенсибилизации

В период лечения, в связи с риском возникновения фотосенсибилизации, следует избегать воздействия яркого солнечного света и ультрафиолетовых лучей.

Вторичная инфекция

Как и при применении других противомикробных препаратов, при приеме препарата возможно развитие вторичной инфекции, связанной с ростом устойчивых к препарату микроорганизмов, для исключения и подтверждения которой следует проводить повторную оценку состояния пациента. Если во время терапии развивается вторичная инфекция, следует принять необходимые меры по ее лечению.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших фторхинолоны, включая офлоксацин, орнидазол сообщалось о развитии сенсорной и сенсорно-моторной нейропатии, которая может иметь быстрое начало.

Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать своему лечащему врачу о появлении любых симптомов нейропатии. Фторхинолоны не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе указание на периферическую нейропатию.

Если у пациентов появляются симптомы нейропатии, лечение должно быть прекращено, что способствует минимизации возможного риска развития необратимых состояний (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с диагностированной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть предрасположены к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами. Поэтому у таких пациентов следует соблюдать осторожность при применении препарата (см. раздел «С осторожностью»).

Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile

Появление диареи, особенно в тяжелой форме, персистирующей и/или с примесью крови, во время или после лечения препаратом может быть проявлением псевдомембранозного колита. При подозрении на развитие псевдомембранозного колита лечение должно быть немедленно прекращено, и незамедлительно должна быть назначена соответствующая специфическая антибактериальная терапия (ванкомицин внутрь, тейкопланин внутрь или метронидазол внутрь). При возникновении этой клинической ситуации противопоказаны препараты, подавляющие перистальтику кишечника.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, офлоксацин должен с осторожностью применяться у пациентов, предрасположенных к развитию судорог (пациенты с поражениями ЦНС в анамнезе, у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга (теофиллин, фенбуфен [и другие подобные нестероидные противовоспалительные препараты]). (см. раздел «С осторожностью»). При развитии судорог лечение препаратом следует прекратить.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит, редко возникающий на фоне применения хинолонов, может иногда приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот нежелательный эффект может развиваться в течение 48 часов после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами. Пациенты пожилого возраста более расположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилия может повышаться при одновременном применении глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов у данной категории пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина. Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых

признаков тендинита или разрывов сухожилий, и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрыв сухожилия следует немедленно прекратить лечение препаратом и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания», и «Побочное действие»).

Удлинение интервала QT

Необходима определенная осторожность при приеме фторхинолонов, включая офлоксацин, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- пожилой возраст;
- нескорректированный дисбаланс электролитов (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- врожденное удлинение интервала QT;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (IA и III классы антиаритмических препаратов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Аневризма и расслоение аорты

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и/или расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста.

В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты и/или расслоения аорты (например синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз).

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

Псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis)

Фторхинолоны, включая офлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую

проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение препарата у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

Тяжелые кожные реакции

При приеме офлоксацина сообщалось о развитии тяжелых буллезных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Пациентов следует информировать о том, что при развитии кожных реакций и/или поражений слизистых оболочек, необходимости немедленно обратиться к врачу прежде, чем продолжать лечение офлоксацином.

Реакции гиперчувствительности и аллергические реакции

При применении фторхинолонов сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности и аллергических реакций уже после первого применения (анафилактический шок и анафилактоидные реакции, которые могут прогрессировать до жизнеугрожающего состояния). В этих случаях следует прекратить применение препарата и начать проведение соответствующего лечения.

Психотические реакции

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая офлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушение психики, необходимо немедленно отменить офлоксацин и начать соответствующее лечение. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Офлоксацин следует назначать с осторожностью пациентам с психотическими нарушениями (в том числе в анамнезе) (см. раздел «С осторожностью»).

Нарушения функции печени

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, так как могут возникнуть повреждения печени (см. раздел «С осторожностью»). При применении фторхинолонов сообщалось о случаях развития фульминантного гепатита, приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если наблюдаются симптомы и признаки заболевания печени, такие как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд, боль в животе.

Дисгликемия (гипо- и гипергликемия)

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении офлоксацина отмечалось из-

менение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии офлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении офлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость).

Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение офлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

При проведении лечения офлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

Вследствие возможного увеличения значений протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развития кровотечений у пациентов, принимающих одновременно офлоксацин или орнидазол и антагонисты витамина К (например, варфарин), рекомендуется тщательный мониторинг показателей свертываемости крови.

Риск развития резистентности

Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и со временем для отдельных видов. Поэтому требуется региональная информация по резистентности. Следует проводить микробиологическую диагностику с выделением возбудителя и определением его чувствительности, особенно при тяжелых инфекциях или отсутствии ответа на лечение.

*Инфекции, вызванные *Escherichia coli**

Резистентность к фторхинолонам *Escherichia coli* - наиболее распространенного возбудителя инфекций мочевыводящих путей - варьирует в разных географических районах. Врачам рекомендуется принимать во внимание региональную резистентность *Escherichia coli* к фторхинолонам.

*Инфекции, вызванные *Neisseria gonorrhoeae**

В связи с увеличением резистентности *Neisseria gonorrhoeae*, офлоксацин не следует применять в качестве эмпирического лечения при подозрении на гонококковую инфекцию

мочевых путей. Следует выполнить тесты на чувствительность возбудителя к офлоксацину для того, чтобы обеспечить целенаправленную терапию.

Метициллин-резистентный золотистый стафилококк

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет устойчив к фторхинолонам, включая офлоксацин. Поэтому офлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к офлоксацину.

Влияние на лабораторные показатели и диагностические тесты

Офлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis*, приводя к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза.

При определении в моче опиатов и порфиринов во время лечения офлоксацином возможен ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость в подтверждении положительных результатов с помощью более специфических методов.

Прочее

В период лечения не рекомендуется употреблять этанол.

При смешанной инфекции, вызванной в том числе *Trichomonas vaginalis*, следует проводить одновременно лечение половых партнеров.

У пациентов получающих терапию препаратами лития необходимо контролировать концентрацию лития, электролитов и креатинина в плазме крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 200 мг. 10 таблеток в блистер Ал/Ал; 1,2 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения:

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 25 °С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности:

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель

Микро Лабс Лимитед

Адрес производства: 92, Промышленный комплекс Сипкот, Хосур – 635126 (Т.Н.),
Индия

или

Адрес производства: 63/3 и 4, Тхирувандар Коил, Пудучерри - 605 102, Индия

Организация, принимающая претензии от потребителей

Представительство компании «Микро Лабс Лимитед»

119571, г. Москва, Ленинский проспект, 148

Тел: (495) 937-27-70/71

Представитель фирмы



Гветадзе Н. Ш.