

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Орниксол/Ornixol, 500 мг+500 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

Международное непатентованное наименование: Ciprofloxacin and Ornidazole.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

действующие вещества: ципрофлоксацин (в виде ципрофлоксацина гидрохлорида) – 500 мг, орнидазол – 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: тартразин, краситель апельсиновый желтый (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой, светло-желтого цвета, овальные, с двояковыпуклой поверхностью, с надписью "ORCP" на одной стороне таблетки, с риской на другой стороне. Риски на таблетке предназначена для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

ОРНИКСОЛ, 500 мг+500 мг, таблетки, покрытые оболочкой, применяются для лечения смешанных инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ципрофлоксацину и орнидазолу:

- инфекции мочевыводящих путей (только в тех случаях, когда для лечения этих инфекций не могут применяться другие, обычно рекомендуемые, антибиотики);
- инфекции половых путей;
- желудочно-кишечные инфекции;
- внутрибрюшные инфекции.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Орниксол назначают при доказанной чувствительности возбудителей инфекции к обоим компонентам лекарственного препарата.

Режим дозирования и длительность лечения определяются индивидуально, в зависимости от локализации процесса, степени тяжести заболевания и чувствительности возбудителей инфекции.

Режим дозированияВзрослые пациенты

Орниксол принимают по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Особые группы пациентовПожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек

Доза ципрофлоксацина должна быть назначена с учетом тяжести инфекции и уровня клиренса креатинина. Для определения стартовой и поддерживающей дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется руководствоваться следующей таблицей:

Клиренс креатинина [мл/мин/1,72 м ²]	Сывороточный креатинин [мкмоль/л]	Доза для приема внутрь [мг]
>60	<124	см. обычное дозирование по графику

	2414Б-2022	приема
30-60	124-168	500 мг каждые 12 часов
<30	>169	500 мг каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	>169	500 мг каждые 24 часа
Пациенты на перитонеальном диализе	>169	500 мг каждые 24 часа

Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетические свойства орнидазола. Следовательно, в случае почечной недостаточности коррекция дозы орнидазола не требуется.

Гемодиализ: орнидазол выводится путем гемодиализа. Может потребоваться дополнительная доза после гемодиализа или перед началом диализа пациенту необходимо ввести дополнительную дозу: при суточной дозе 2 г/сут необходимо ввести дополнительную дозу орнидазола 500 мг, а при суточной дозе 1 г/сут перед началом гемодиализа требуется дополнительная доза 250 мг (см. подраздел 5.2).

Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² необходимо перейти на отдельный прием цiproфлорксацина и орнидазола.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы цiproфлорксацина не требуется.

В случае цирроза печени время выведения орнидазола увеличивается.

Поэтому интервал между двумя приемами следует увеличить вдвое (см. подраздел 5.2).

Рекомендуется отдельное применение лекарственных препаратов.

Дети

Препарат Орниксол противопоказан к применению у детей младше 18 лет.

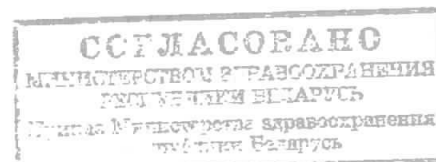
Способ применения

Таблетки следует принимать перед едой или через 2 часа после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Препарат не рекомендуется принимать вместе с молочными продуктами (например, молоко, йогурт) и напитками, обогащенными минералами (например, обогащенный кальцием апельсиновый сок).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к цiproфлорксацину и другим производным хинолона или орнидазолу и другим производным имидазолов, а также любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гематологические заболевания;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, другие поражения головного мозга);
- одновременное применение с тизанидином;
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет.



4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Цiproфлорксацин

Следует избегать применения цiproфлорксацина у пациентов, в анамнезе которых присутствует развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон или фторхинолон-содержащих лекарственных препаратов. Лечение таких пациентов цiproфлорксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения «польза-риск».

Судороги

Цiproфлорксацин, как и другие хинолоны, вызывает судороги, снижая порог судорожной готовности. Сообщалось о случаях эпилептического статуса. Поэтому цiproфлорксацин у пациентов с расстройствами центральной нервной системы, вызывающими судороги, не применяется. Когда возникают судороги препарат следует немедленно отменить.

24145-2022

Почки и нижние мочевыводящие пути

Сообщалось о кристаллурии при применении ципрофлоксацина (см. раздел 4.8). Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует употреблять достаточное количество жидкости; избегать чрезмерного ощелачивания мочи.

Нарушение функции почек

Поскольку ципрофлоксацин в основном выводится в неизменном виде через почки, доза должна быть адаптирована для пациентов с нарушением функции почек, как описано в разделе 4.2, чтобы избежать увеличения возникновения нежелательных реакций из-за накопления ципрофлоксацина.

Психические нарушения

Психические реакции могут возникнуть после первого применения ципрофлоксацина. В редких случаях наблюдаются депрессии или психоз, которые могут сопровождаться суицидальными мыслями/действиями, ведущими к покушению на самоубийство или самоубийством. Если возникают депрессия, другие психические реакции, суицидальные мысли или поведение, прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить.

Желудочно-кишечный тракт

Возникновение тяжелой и стойкой диареи во время или после лечения может свидетельствовать о колите (потенциально опасном для жизни), связанном с приемом антибиотиков (в том числе через несколько недель после лечения). В таких случаях следует немедленно прекратить прием Орниксола и назначить соответствующее лечение. В этой ситуации противопоказаны препараты, подавляющие перистальтику.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно прекратить прием препарата Орниксол и обратиться к врачу.

Тендинит и разрыв сухожилия.

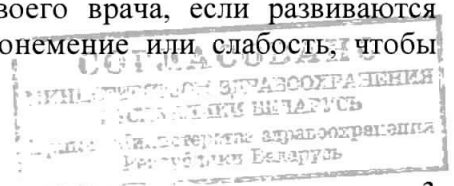
Ципрофлоксацин, как правило, не следует назначать пациентам с положительным анамнезом поражения сухожилий/нарушениями, связанными с лечением хинолонами. После микробиологического исследования возбудителя и тщательной оценки соотношения «польза-риск» в очень редких случаях этим пациентам назначают ципрофлоксацин для лечения некоторых тяжелых инфекции, особенно после того, как стандартная терапия оказалась неэффективной или присутствует бактериальная резистентность, а микробиологические данные указывают на чувствительность к ципрофлоксацину.

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия, но не ограничиваясь этим), иногда с обеих сторон, можно наблюдать в течение первых 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и даже через несколько месяцев после прекращения приема.

Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, у пациентов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов. При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием ципрофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Периферическая нейропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют ципрофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развиваются симптомы нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.



2414Б-2022

Реакции гиперчувствительности

После приема однократной дозы препарата могут возникнуть реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и анафилактоидные реакции. При возникновении реакций гиперчувствительности необходимо отменить применение лекарственного препарата и назначить соответствующее консервативное лечение.

Тяжелые нарушения функции печени

Сообщалось о случаях возникновения некроза печени и угрожающей жизни печеночной недостаточности, связанных с применением цiproфлоксацина. В случае появления каких-либо признаков или симптомов заболеваний печени (таких как потеря аппетита, желтуха, темная моча, зуд или болезненность живота), лечение препаратом необходимо прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение цiproфлоксацина может стать причиной развития гемолитических реакций. Необходимо избегать назначения препарата таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. В этом случае следует контролировать потенциальную возможность развития гемолиза.

Цитохром P450

Цiproфлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2 и может вызывать повышение концентрации в сыворотке препаратов, метаболизирующихся этим ферментом (например, теофиллин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Поэтому у пациентов, принимающих эти препараты одновременно с цiproфлоксацином, следует внимательно наблюдать за признаками передозировки и может потребоваться определение концентрации в сыворотке (например, теофиллина) (см. раздел 4.5).

Совместное применение цiproфлоксацина и тизанидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Удлинение интервала QT

Некоторые фторхинолоны, включая цiproфлоксацин, были связаны с удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и случаями аритмии. Во время пострегистрационного периода использования у пациентов, получавших фторхинолоны, в том числе цiproфлоксацин, были зарегистрированы случаи «torsades de pointes». Избегайте прием цiproфлоксацина у пациентов с подтвержденным удлинением интервала QT, факторами риска удлинения интервала QT или «torsades de pointes» (например, врожденный синдром удлиненного интервала QT, нерегулируемый электролитный дисбаланс, такой как гипокалиемия или гипомagneмия, и сердечно-сосудистые заболевания, такие как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или брадикардия) и пациентов, получающих антиаритмические лекарственные препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или антиаритмические лекарственные препараты класса III (амиодарон, соталол), трициклические антидепрессанты, макролиды и антипсихотические препараты.

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов.

Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза-риск» и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит), либо
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

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

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Фоточувствительность

Было показано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует избегать прямого воздействия солнечных лучей и УФ-облучения.

Прием пищи и молочных продуктов

Следует избегать одновременного приема с молочными продуктами или напитками, обогащенными минералами (молоко, йогурт, обогащенный кальцием, апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться.

В случае проведения гемодиализа необходимо учитывать уменьшение периода полувыведения и назначить дополнительные дозы препарата до или после гемодиализа.

Концентрацию солей лития, креатинина и концентрацию электролитов необходимо контролировать при применении терапии литием. Эффект других лекарственных препаратов может быть повышен или ослаблен во время лечения.

*Инфекции, вызванные стрептококками (включая *Streptococcus pneumoniae*)*

Орниксол не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванных стрептококками, из-за недостаточной эффективности ципрофлоксацина и орнидазола.

Инфекции половых путей

Инфекции половых путей, которые вызываются изолятами *Neisseria gonorrhoeae*, могут быть устойчивыми к фторхинолонам. Орниксол не следует применять для лечения инфекций половых путей, предположительно или установлено связанных с *N. gonorrhoeae*, поскольку орнидазол не эффективен для лечения гонококковых инфекций.

Внутрибрюшные инфекции

Об эффективности ципрофлоксацина при лечении послеоперационных интраабдоминальных инфекций доступны ограниченные данные. Однако орнидазол предотвращает анаэробные инфекции до и после оперативных вмешательств.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит

Орниксол рекомендуется применять для лечения инфекций мочевыводящих путей только тогда, когда другие методы лечения не могут быть использованы. Следует учитывать результаты микробиологических исследований, поскольку устойчивость кишечной палочки к фторхинолонам – наиболее распространенной инфекции мочевыводящих путей – варьирует. Рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности к фторхинолонам у *Escherichia coli*.

Обострение миастении гравис

Ципрофлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам с миастенией гравис, поскольку препарат может усилить симптомы данного заболевания (см. раздел 4.8).

Дисгликемия

Как и в случае со всеми хинолонами, могут наблюдаться отклонения в значениях концентрации глюкозы в крови, в том числе гипо- и гипергликемии (см. раздел 4.8), как правило, чаще у пожилых пациентов с сахарным диабетом, которые одновременно получают пероральные противодиабетические препараты (например, глибенкламид) или инсулин.

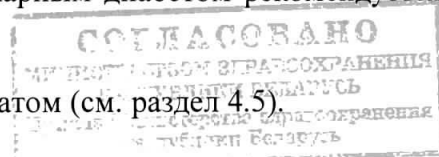
Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У больных сахарным диабетом рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Метотрексат

Не рекомендуется применять ципрофлоксацин вместе с метотрексатом (см. раздел 4.5).

Резистентность

Во время или после лечения ципрофлоксацином могут образовываться патогены, которые устойчивы к действию ципрофлоксацина. Существует особый риск роста устойчивых к



ципрофлоксацину возбудителей в течение более длительного периода лечения и/или в случае внутрибольничных инфекций, и/или инфекций, вызванных возбудителями *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

4-10-05
24145-2022

Взаимодействие в лабораторных исследованиях

В условиях *in vitro* активность ципрофлоксацина против *Mycobacterium* spp. может привести к ложноотрицательному бактериологическому результату образцов от пациентов, принимающих в настоящее время ципрофлоксацин.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Пациентам с нарушением функции почек или печени следует применять препарат с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность при применении препарата с учетом возрастных особенностей и сопутствующей лекарственной терапии.

Орнидазол

Во время лечения высокими дозами или длительностью терапии свыше 10 дней показан регулярный лабораторный и клинический контроль.

У пациентов с дискразией крови в анамнезе, а также в случае высоких доз и/или более длительных периодов терапии следует проводить регулярный контроль анализов крови, в частности, количества лейкоцитов до и после лечения.

Во время терапии орнидазолом возможно обострение тяжелых заболеваний центральной и периферической нервной системы. При возникновении периферических невропатий, атаксии, головокружения или спутанности сознания лечение следует прекратить.

При лечении орнидазолом возможно обострение имеющегося кандидоза. При необходимости должны быть приняты соответствующие меры.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимо учитывать сокращенный период полувыведения и соответствующим образом корректировать дозу (см. раздел 4.2).

У пациентов, находящихся на терапии литием, при введении имидазолов необходим контроль концентрации лития, креатинина и электролитов в плазме.

Орнидазол продлевает расслабляющий эффект векурония бромида на мышцы.

При тяжелой печеночной недостаточности дозу необходимо корректировать (см. раздел 4.2).

При употреблении алкоголя существует риск взаимодействия с дисульфирамом (см. раздел 4.5).

Для пациентов, страдающих алкоголизмом, при применении орнидазола существует риск для здоровья.

Важная информация о вспомогательных веществах

Препарат Орниксол содержит азокрасители тартразин Е 102 и апельсиновый желтый Е 110, которые могут вызывать аллергические реакции.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

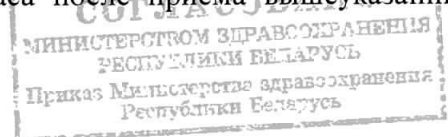
Ципрофлоксацин

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса 1А или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Образование хелатных соединений

Одновременный пероральный прием ципрофлоксацина и препаратов, содержащих поливалентные катионы, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сульфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, приводит к снижению всасывания ципрофлоксацина. В таких случаях препарат следует принимать за 1-2 часа до или через 4 часа после приема вышеуказанных препаратов.



Это ограничение не распространяется на антациды типа блокаторов рецепторов H₂.

Омепразол

Одновременное применение ципрофлоксацина и омепразола приводит к незначительному снижению C_{\max} и AUC ципрофлоксацина.

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может повышать концентрацию теофиллина в сыворотке крови. Это может привести к нежелательным реакциям, вызванным теофиллином, которые редко могут быть опасными для жизни или смертельными. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови и, при необходимости, снизить дозу теофиллина.

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении НПВП (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Циклоспорин

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. В таких случаях необходимо 2 раза в неделю определять концентрацию данного показателя.

Пероральные гипогликемические препараты

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических препаратов, главным образом препаратов сульфалмочевины (например, глибенкламида, глимепирида) развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических препаратов.

Метотрексат

При одновременном применении с ципрофлоксацином может быть затруднен транспорт метотрексата в почечных канальцах, что потенциально ведет к увеличению концентрации метотрексата в плазме крови и повышению риска развития метотрексат-связанных токсических реакций.

Тизанидин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано. Увеличение концентрации тизанидина в плазме крови связано с потенцированием гипотензивного и седативного эффекта.

Антагонисты витамина К

Одновременное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона) может усиливать их действие. Риск варьирует в зависимости от инфекции, возраста и общего состояния пациента, например, степени вызванного ципрофлоксацином увеличения значения МНО (международного нормализованного отношения). Рекомендуется частый мониторинг МНО у пациентов, получающих антагонист витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион) во время приема и вскоре после отмены ципрофлоксацина.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, что приводит к уменьшению времени достижения его C_{\max} . Биодоступность ципрофлоксацина не изменяется.

Урикозурические препараты

Одновременное применение ципрофлоксацина с урикозурическими препаратами приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Дулоксетин

В клинических исследованиях было показано, что одновременный прием дулоксетина с сильным ингибитором изофермента CYP450 1A2, таким как флувоксамин, вызывает увеличение AUC и C_{\max} дулоксетина. Хотя нет клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, аналогичные эффекты могут наблюдаться при одновременном приеме (см. раздел 4.4).

Ропинирол

В клиническом исследовании было показано, что при одновременном применении ропинирола и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, снижается C_{max} ропинирола на 60%, а AUC увеличилась на 84%. Поэтому рекомендуется мониторинг и адаптация дозы ропинирола во время и вскоре после окончания лечения цiproфлоксацином (см. раздел 4.4).

Лидокаин

На здоровых добровольцах было показано, что при одновременном применении лидокаинсодержащего лекарственного препарата и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, клиренс лидокаина при внутривенном введении снизился на 22%.

Хотя лечение лидокаином хорошо переносится, возможно взаимодействие с цiproфлоксацином при одновременном приеме, связанное с нежелательными реакциями.

Клозапин

Одновременный прием 250 мг цiproфлоксацина и клозапина в течение 7 дней привел к тому, что концентрация клозапина в сыворотке крови увеличилась на 29%, а N-десметилклозапина – на 31%. Рекомендуется клинический мониторинг и соответствующая коррекция дозы клозапина во время и вскоре после лечения цiproфлоксацином (см. раздел 4.4).

Силденафил

C_{max} и AUC силденафила увеличилось примерно в два раза у здоровых добровольцев после перорального приема 50 мг одновременно с 500 мг цiproфлоксацина.

Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении цiproфлоксацина одновременно с силденафилом и тщательно взвесить риски и преимущества.

Агомелатин

Клинические исследования показали, что флувоксамин, мощный ингибитор изофермента CYP450 1A2, заметно угнетает метаболизм агомелатина. Это приводит к 60-кратному увеличению воздействия агомелатина. Нет клинических данных о его взаимодействии с цiproфлоксацином, умеренный ингибитором изофермента CYP450 1A2. В то же время при совместном использовании ожидаются сопоставимые эффекты (см. раздел 4.4).

Золпидем

Одновременное применение цiproфлоксацина и золпидема может привести к повышению уровня золпидема в крови. Поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Пища и молочные продукты

Кальций, входящий в состав пищевых продуктов, оказывает незначительное влияние на абсорбцию цiproфлоксацина.

Однако следует избегать одновременного приема молочных продуктов или продуктов, обогащенных макро- и микроэлементами.

Напитки (например, молоко, йогурт, апельсиновый сок, обогащенный кальцием) и прием цiproфлоксацина следует избегать, так как абсорбция цiproфлоксацина может быть снижена.

Орнидазол

Влияние орнидазола на фармакокинетику и/или фармакодинамику других веществ

Одновременное применение не рекомендуется

Алкоголь

Следует избегать одновременного употребления алкогольных напитков и препаратов, содержащих алкоголь, в течение 3 дней после приема орнидазола. Количество алкоголя в препарате Орниксол может усилить или ослабить действие других препаратов.

Одновременное применение с осторожностью

Пероральные антикоагулянты

Ввиду химического сходства орнидазола с метронидазолом следует проявлять повышенную осторожность при одновременном применении пероральных антикоагулянтов. Антикоагулянтный эффект антикоагулянтов может усиливаться. Это необходимо учитывать при коррекции дозы соответствующего антикоагулянта.

Циклоспорин

Ввиду химического сходства орнидазола с метронидазолом одновременное применение орнидазола и циклоспорина может представлять риск повышения уровня циклоспорина в



сыворотке крови. При необходимости комбинации двух препаратов, следует контролировать уровень циклоспорина и креатинина в сыворотке.

Нарушение МНО

У пациентов, получавших антибиотики и метронидазол, во многих случаях наблюдалась повышенная активность пероральных антикоагулянтов (например, варфарина). Факторами риска являются природа инфекции, возраст и общее состояние пациента. В этих обстоятельствах в случае дисбаланса МНО трудно отличить влияние инфекции от влияния лечения.

Векурония бромид

Орнидазол продлевает расслабляющий эффект векурония бромида на мышцы.

5-фторурацил

Одновременное применение 5-фторурацила (например, тагафура, капецитабина) увеличивает токсичность фторурацила, поскольку клиренс фторурацила снижается при лечении нитроимидазолами.

Влияние других веществ на фармакокинетику орнидазола

Индукторы ферментов

Одновременное применение антиконвульсантов, индуцирующих ферменты (например, фенобарбитала), и других индукторов ферментов, снижает период полувыведения орнидазола в сыворотке крови.

Ингибиторы ферментов

Ингибиторы ферментов (например, циметидин) увеличивают период полувыведения орнидазола в сыворотке крови.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Ципрофлоксацин

Беременность

Доступные данные о применении ципрофлоксацина беременными женщинами указывают на отсутствие врожденной фето/неонатальной токсичности. Исследования на животных не выявили прямую или косвенную репродуктивную токсичность. Экспериментальные данные доклинических исследований свидетельствуют о существовании опасности повреждения суставных хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, поэтому не исключено, что ципрофлоксацин может вызвать повреждение суставного хряща в организме детского или подросткового организма/плода (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности следует избегать применять ципрофлоксацин во время беременности.

Лактация

Ципрофлоксацин выделяется с грудным молоком. Из-за возможного риска повреждения суставов, ципрофлоксацин не следует применять во время грудного вскармливания.

Орнидазол

Беременность

Данные о применении орнидазола во время беременности ограничены. Исследования на животных не показали каких-либо тератогенных эффектов. Доклинические исследования с высокими дозами показали увеличение послеродовой смертности и снижение массы тела у новорожденных. Орнидазол не следует применять в течение первого триместра беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли орнидазол и его метаболиты с грудным молоком. Не исключена опасность для новорожденного/младенца. В связи с этим применение орнидазола в период лактации противопоказано.

Фертильность

Исследования фертильности человека не проводились. Исследования высоких доз на крысах показали обратимое снижение фертильности.



4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ципрофлоксацин

В связи с риском развития нежелательных реакций ципрофлоксацина со стороны нервной системы, возможно влияние на время реакции. Таким образом, может быть нарушена способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Во время лечения не следует управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Орнидазол

Орнидазол влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении орнидазола могут развиваться такие нежелательные реакции, как сонливость, головокружение, тремор, ригидность, судороги, нарушение координации движений или временное нарушение сознания. При возникновении какой-либо из нежелательной реакции, необходимо отказаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости. Категории частоты встречаемости устанавливаются в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Обусловленные орнидазолом

Инфекции и инвазии: частота неизвестна – вагинальная суперинфекция *Candida albicans*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – угнетение функции костного мозга, нейтропения; очень редко – лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – проявления кожных реакций и реакций гиперчувствительности (сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке)); очень редко – анафилактический шок; частота неизвестна – фиксированная лекарственная сыпь.

Психические нарушения: частота неизвестна – перепады настроения.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений, судороги, временная потеря сознания, сенсорная или смешанная периферическая нейропатия; частота неизвестна – атаксия, головокружение, предобморочное состояние, сонливость, головная боль, астения, обмороки, спутанность сознания и дисгевзия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота, «металлический» привкус во рту; очень редко – боли в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – изменение показателей функционального состояния печени («печеночные тесты»), гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – реакции гиперчувствительности (сыпь, зуд); очень редко – ангионевротический отек (отек Квинке); частота неизвестна – фиксированная лекарственная сыпь.

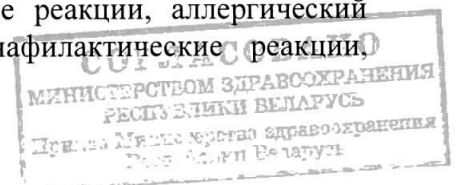
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень редко – боль в суставах; частота неизвестна – скованность опорно-двигательного аппарата.

Обусловленные ципрофлоксацином

Инфекции и инвазии: нечасто – микотические суперинфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – эозинфилия; редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия; очень редко – гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение функции костного мозга (угрожающее жизни).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек (отек Квинке); очень редко – анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь.



Нарушения метаболизма и питания: нечасто – снижение аппетита; редко – гипергликемия, гипогликемия; частота неизвестна – гипогликемическая кома (см. раздел 4.4).

Психические нарушения:* нечасто – психомоторная гиперактивность/ажитация; редко – спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушения сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки, мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации; очень редко – психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки, мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид); частота неизвестна – мания (включая гипоманию).

Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – головная боль, головокружение, нарушение вкуса; редко – парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго; очень редко – мигрень, нарушение координации, походки, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия и идиопатическая внутричерепная гипертензия; частота неизвестна – периферическая нейропатия и полинейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения:* редко – расстройства зрения; очень редко – нарушение цветового восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* редко – шум в ушах, потеря слуха, нарушения слуха.

*Нарушения со стороны сердца**:* редко – тахикардия; частота неизвестна – удлинение интервала QT (чаще у пациентов с предрасположенностью к развитию удлинения интервала QT), желудочковая аритмия (в т.ч. по типу пируэт (“torsades de pointes”))*.

*Нарушения со стороны сосудов**:* редко – вазодилатация, снижение артериального давления, обморок; очень редко – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – диспноэ (включая астматические состояния).

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, диарея; нечасто – рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм; редко – псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом); очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина; редко – нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный); очень редко – некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд, крапивница; редко – фотосенсибилизация (см. раздел 4.4); очень редко – петехии, многоформная узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), потенциально угрожающий жизни синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз); частота неизвестна – острая генерализованная пустулезная экзантема, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* нечасто – скелетно-мышечная боль (например, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди), боль в суставах; редко – миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги; очень редко – миастения, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение функции почек; редко – почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:* нечасто – общее недомогание, лихорадка; редко – отеки, повышенное потоотделение (гипергидроз).

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови; редко – повышение активности амилазы; частота неизвестна – повышение МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

* – Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия,

слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска (см. раздел 4.4).

** – Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by,

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Ципрофлоксацин

Имеются данные о передозировке в дозе 12 г, что привело к слабо выраженным симптомам интоксикации, а также об острой передозировке в дозе 16 г, которая стала причиной острой почечной недостаточности.

Симптомы: сонливость, тремор, головная боль, усталость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, дискомфорт в животе, нарушение функции почек и печени, кристаллурия и гематурия. Сообщалось об обратимой почечной токсичности.

Лечение: симптоматическое. В дополнение к обычным экстренным мерам (промывание желудка и последующее введение активированного угля), рекомендован контроль функции почек, включая рН мочи и подкисление при необходимости, для предотвращения кристаллурии. Пациентам необходимо обеспечить достаточное поступление жидкости. Антациды, содержащие кальций или магний, теоретически могут уменьшить всасывание ципрофлоксацина при передозировке. Только небольшое количество ципрофлоксацина (<10%) выводится путем гемодиализа или перитонеального диализа. Следует проводить мониторинг ЭКГ в связи с возможным удлинением интервала QT.

Орнидазол

Симптомы: В случае передозировки в большей степени проявляются симптомы, указанные в разделе 4.8 «Нежелательные реакции».

Лечение: специфического антидота нет. Для выведения орнидазола из организма рекомендуется промывание желудка или гемодиализ. В случае развития судорог назначают внутривенное введение диазепама.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

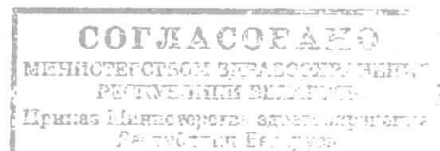
Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Комбинации антибактериальных средств.

Код АТС: J01RA12.

Орниксол – комбинированный антимикробный и противопротозойный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов: ципрофлоксацина (производное фторхинолона II поколения) и орнидазола (производное 5-нитроимидазола).

Ципрофлоксацин

Механизм действия



2414Б-2022

Оказывает антибактериальное (бактерицидное) действие. Бактерицидное действие осуществляется посредством ингибирования топоизомеразы II (ДНК-гираза) и топоизомеразы IV, которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Степень бактерицидной активности цiproфлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Механизмы резистентности

Резистентность *in vitro* к цiproфлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций. Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации в основном приводят к развитию клинической резистентности к цiproфлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда. Резистентность к цiproфлоксацину, как и ко многим другим антибиотикам, может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (как это часто происходит в случае *Pseudomonas aeruginosa*) и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазмидах кодирующим геном *Qnr*. Механизмы резистентности, которые приводят к инактивации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность цiproфлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, могут быть чувствительными к цiproфлоксацину. Минимальная бактериальная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Антибактериальный спектр действия

Распространенность резистентности среди конкретного вида может изменяться в зависимости от географического региона и со временем для отдельных видов, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией к специалистам.

In vitro была показана активность цiproфлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis**

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae****, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis***, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp.***, *Shigella* spp.***, *Vibrio* spp., *Yersinia pestis*.

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis****, *Chlamydia pneumoniae****, *Mycoplasma hominis****, *Mycoplasma pneumoniae****.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis****, *Staphylococcus* spp.**#

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*+, *Burkholderia cepacia****, *Campylobacter* spp.+**, *Citrobacter freundii****, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae****, *Escherichia coli****, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae****, *Morganella morganii****, *Neisseria gonorrhoeae****, *Proteus mirabilis****, *Proteus vulgaris****, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa****, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens***.

Анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*.

Устойчивые микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробные микроорганизмы (за исключением вышеперечисленных).



Другие микроорганизмы: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. 2414Б-2022

* исследования проводились на животных, инфицированных путем ингаляции спор *Bacillus anthracis*, раннее начало приема антибиотиков позволяло избежать развития заболевания при условии снижения числа спор ниже уровня инфицирования. Данные применения у людей ограничены, рекомендации по применению основаны на результатах исследования чувствительности *in vitro* и опытах на животных. Прием ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев считается эффективным для профилактики сибирской язвы.

** клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных штаммов по одобренным показаниям.

+ частота резистентности 50% в одной или более стран ЕС.

***природная средняя чувствительность при отсутствии приобретенных механизмов резистентности.

метициллин-резистентный *S.aureus* очень часто проявляет ко-резистентность к фторхинолонам. Процент резистентности к метициллину составляет 20-50% среди всех.

Орнидазол

Орнидазол является противопротозойным препаратом из семейства 5-нитроимидазолов.

Механизм действия

Механизм действия орнидазола идентичен механизму действия других производных нитроимидазола: они избирательно активны в отношении большинства облигатных анаэробных или микроаэрофильных микроорганизмов, а также гипоксических клеток. Нитрогруппа орнидазола принимает электроны, в то время как восстановленная форма препарата вызывает биохимические изменения в геликоидальной структуре ДНК в условиях низкого содержания кислорода. Это приводит к гибели клеток.

Как и другие нитроимидазолы, орнидазол в первую очередь обладает бактерицидным действием, а не препятствует развитию чувствительных микроорганизмов. Внутри группы нитроимидазола наблюдается полная перекрестная резистентность.

Фармакодинамические эффекты

Орнидазол активен в отношении анаэробных грамотрицательных бактерий, таких как *Bacteroides* (*B. fragilis*, *P. melaninogenica*, *Porphyromonas* spp.), *Fusobacterium* и анаэробных грамположительных бактерий, таких как *Clostridium difficile*, *Clostridium* spp. и *Peptostreptococcus* spp., а также в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia intestinalis*.

Устойчивые патогены: аэробные и микроаэрофильные бактерии, актиномицеты, *Propionibacterium* spp. и *Eubacterium* spp., грибы.

5.2 Фармакокинетические свойства

Ципрофлоксацин

Абсорбция

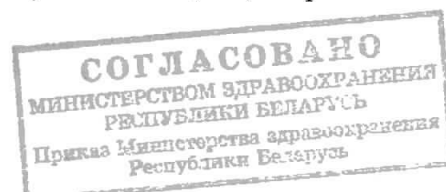
После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация (C_{max}) ципрофлоксацина в плазме крови достигается через 1-2 ч. Биодоступность составляет 70-80%. Значение C_{max} в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально дозе.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20-30%; активное вещество присутствует в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма. Объем распределения в организме составляет 2-3 л/кг.

Биотрансформация

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфопрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина. Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP450 1A2.



Элиминация

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество – через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Почечный клиренс составляет 0,18-0,3 л/ч/кг, общий клиренс – 0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно 1% вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У пациентов с неизменной функцией почек период полувыведения составляет обычно 4-7 ч.

Пациенты с почечной недостаточностью

При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается до 12 ч, что требует коррекции дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

В предварительных исследованиях у пациентов с хроническим циррозом печени существенных изменений фармакокинетики ципрофлоксацина не наблюдалось. Кинетика ципрофлоксацина у пациентов с острой печеночной недостаточностью изучена не полностью.

Орнидазол

Абсорбция

После перорального приема орнидазол быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 90%. C_{max} в плазме достигается в пределах 2-4 часов. Одновременный прием пищи замедляет время всасывание, но не влиял на степень абсорбции.

Распределение

Связывание орнидазола с белками составляет менее 15%. Орнидазол проникает в грудное молоко и большинство тканей, спинномозговую жидкость, другие жидкости организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Концентрации орнидазола в плазме находятся в диапазоне 6-36 мг/л, то есть на уровне, считающимся оптимальным для различных показаний к применению препарата. После многократного применения доз в 500 мг или 1000 мг здоровыми добровольцами через каждые 12 часов коэффициент кумуляции был равен 1,5-2,5. При интактных мозговых оболочках концентрация в спинномозговой жидкости составляет в среднем 65% от концентрации в плазме, а при воспаленных мозговых оболочках – около 90%.

Антибактериально активные концентрации были измерены в вагинальном секрете, околоплодных водах, гное, а также в тканях аппендикса и кишечника.

Орнидазол проникает через плаценту.

Биотрансформация

Орнидазол метаболизируется на 90% в печени с образованием, в основном, 2-гидроксиметил и α -гидроксиметилметаболитов. Два основных метаболита обладают примерно такой же активностью против анаэробных бактерий, как и исходное соединение.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 13 часов. После однократного применения препарата 85% от принятой дозы выводится в течение первых 5 дней, главным образом, в виде метаболитов: 60-70% – почками и 20-25% – кишечником. Около 4% выводится через почки в неизменном виде.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени период полувыведения дольше (22 в сравнении с 14 часами), 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

При нарушениях функции почек фармакокинетика орнидазола не изменяется, поэтому коррекция дозы не требуется. Орнидазол выводится с помощью гемодиализа. Дополнительная доза 500 мг орнидазола должна назначаться, если суточная доза составляет 2 г/сут, или дополнительная доза 250 мг орнидазола, если суточная доза составляет 1 г/сут; должна назначаться до начала гемодиализа.

5.3 Данные доклинической безопасности

Ципрофлоксацин

Доклинические данные показывают отсутствие особой опасности для человека (на основании



2414Б-2022

исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности).

Как и ряд других хинолонов, ципрофлоксацин фототоксичен для животных при клинически значимых уровнях воздействия. Данные исследований фотомутагенности/фотоканцерогенности *in vitro* и в экспериментах на животных показали слабые эффекты ципрофлоксацина, которые были сопоставимы с действием других ингибиторов гиразы.

Суставные изменения

Как и другие ингибиторы гиразы, ципрофлоксацин вызывает повреждение крупных суставов у незрелых животных. Степень повреждения хряща зависит от возраста, вида и дозы; степень повреждения может быть уменьшена путем снижения нагрузки на сустав. Исследования на взрослых животных (крысы, собаки) не выявили признаков поражения хрящевой ткани. В исследовании на молодых собаках породы гончая ципрофлоксацин в терапевтических дозах вызывал серьезные повреждения суставов после двух недель лечения, которые все еще наблюдались через 5 месяцев после его завершения.

Орнидазол

Общепринятые доклинические фармакологические исследования безопасности не проводились. Повторное пероральное применение орнидазола в дозе 100 мг/кг/сут в ходе токсикологических исследований показал у собаки парез задних конечностей, апатию и атаксию.

Мутагенность

Как и все производные нитроимидазола, показан генотоксический потенциал в тестах *in vitro*. Однако тесты на мутагенность *in vivo* на мышах отрицательны.

Канцерогенность

После двух лет лечения признаков канцерогенности у крыс не наблюдалось.

Репродуктивная токсичность

В ограниченных исследованиях пероральные дозы до 400 мг/кг/день для мышей и крыс и 100 мг / кг/день для кроликов (соответствует 1-3-кратной максимальной рекомендованной дозе для человека из расчета мг/м²) не обладали тератогенным действием.

Исследование на крысах с пероральной дозой 400 мг/кг/день (в 1-3 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека из расчета мг/м²) в конце беременности и в период лактации показало увеличение постнатальной смертности и снижение массы тела у молодого потомства.

Исследования на самцах крыс при пероральных дозах 400 мг/кг/день (в 1-3 раза превышающие максимальную рекомендуемую дозу для человека из расчета мг/м²) показали снижение фертильности, связанное с ингибированием подвижности сперматозоидов.

Фертильность восстановилась через две недели после отмены орнидазола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия крахмалгликолят, кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, крахмал кукурузный, вода очищенная.

Состав оболочки: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, железа оксид желтый, краситель тартразин, краситель апельсиновый желтый, тальк.

6.2 Несовместимость

Взаимодействие с другими препаратами указано в разделе 4.5.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма». 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 29.03.2017 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА