



Офлодуо

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Офлодуо.

Международное непатентованное название:

офлоксацин + орнидазол .

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав: каждые 100 мл содержит:

Офлоксацин ВР 200 мг

Орнидазол 500 мг

Натрия хлорид ВР 900 мг

Вода для инъекций ВР q.s.

Фармакотерапевтическая группа: комбинированные антибактериальные средства для системного применения
Код АТХ: J01RA09.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика:

Офлодуо - комбинированный антимикробный и противопаразитарный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено свойствами, входящих в него компонентов – офлоксацина и орнидазола (производное 5-нитроимидазола).

Офлоксацин является бактерицидным противомикробным ЛС широкого спектра действия из группы фторхинолонов. 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.

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 aureus* (метициллин-чувствительный), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Резистентные микроорганизмы:

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

Орнидазол - механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК у чувствительных к нему микроорганизмов. Орнидазол активный в отношении: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Fusobacterium spp.*; анаэробных грамположительных бактерий: *Clostridium spp.*, чувствительных штаммов *Eubacterium spp.*; анаэробных грамположительных кокков: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Легко проникает в микробную клетку и связываясь с ДНК, нарушает процесс репликации.

Фармакокинетика:

При в/в введении офлоксацина в дозе 200 мг каждые 12 ч в течение 7 дней средние максимальные и минимальные равновесные концентрации составляют 2,9 и 0,5 мкг/мл соответственно. Офлоксацин широко проникает во многие ткани и жидкие среды организма, в т.ч. в сплюну, бронхиальный секрет, желчь, слезную и спинномозговую жидкость, гной, в легкие, предстательную железу и кожу. Связывание с белками плазмы крови составляет 20-25%. Офлоксацин частично (5%) биотрансформируется в печени. T1/2 - 6-7 ч. До 80% дозы выводится почками в неизменном виде, небольшая часть – с калом. При гемодиализе удаляется 10-30% препарата. У пациентов с нарушениями функции почек (КК 50 мл/мин и менее) T1/2 офлоксацина увеличивается.

Орнидазол - хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, поступает в спинномозговую жидкость, желчь; выделяется в грудное молоко. При внутривенном введении дозы 15 мг/кг и дальнейшим введением дозы из расчета 7,5 мг на 1кг массы тела каждые 6 часов равновесная концентрация составляет 18-26 мкг/мл. В организме метаболизируется около 30-60 % препарата путем гидроксилирования, окисления и гликирования. Орнидазол экскретируется главным образом почками (60-80 %), почти 20 % - в неизменном виде, 6-15 % - кишечником.

Показания к применению:

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

- заболевания мочеполовой системы: острый и хронический пиелонефрит, простатит, цистит, эпидидимит, осложненные или рецидивирующие инфекции мочеполовых путей, гинекологические заболевания; инфекции органов малого таза;
- другие инфекционные заболевания, такие как брюшной тиф, сальмонеллез, шигеллез, инфекции органов брюшной полости и желчных путей, а также амебиаз – амебная дисентерия, внешние формы, особенно абсцессы печени, ямбыоз;
- инфекции ротовой полости, острый некротический язвенный гингивит;
- для профилактики инфекционных осложнений (у больных с иммунодефицитом или у больных нейтропенией (а также онкологические больные);
- предоперационная профилактика или послеоперационное лечение хирургических инфекций, особенно в гастроэнтерологии;
- заболевания кожи и мягких тканей (гнойно-воспалительные процессы).

Следует рассмотреть официальное руководство по правильному применению антибактериальных лекарственных средств.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к хинолонам и 5-нитроимидазолам;
- заболевания ЦНС;
- эпилепсия (в т.ч. в анамнезе);
- тендиниты или разрывы сухожилий после применения фторхинолонов в анамнезе;
- дискразия крови или другие гематологические нарушения;
- удлинение интервала QT;
- некомпенсированная гипокалиемия;
- одновременное применение антиаритмических средств класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол), трициклических антидепрессантов, макролидов;
- патологические поражения крови или другие гематологические аномалии;
- беременность, кормление грудью;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Со стороны психики:* психомоторное возбуждение (ажитация); психические расстройства, тревожные состояния, депрессия с саморазрушающим поведением, включая суицидальные мысли или попытки самоубийства, эпилептические припадки, галлюцинации.

Со стороны органа зрения:* раздражение глаз, нарушение зрения, светобоязнь, дальтонизм, увеит.

Со стороны органа слуха и равновесия:* вертиго, тиннитус, нарушение слуха, шум в ушах, потеря слуха.

Нарушение метаболизма: гипогликемия (у больных сахарным диабетом, принимающих сахароснижающие препараты), гипергликемия, гипогликемическая кома.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* тендинит, разрыв связок, разрыв сухожилий (в том числе ахиллова сухожилия, которые могут быть двусторонними и возникать в течение 48 ч после начала лечения), рабдомиолиз, миопатия, мышечная слабость, судороги мышц, миалгия, надрывы мышц, разрывы мышц; артралгии, артрит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, включая задержку мочи, анурию, полиурию; почечная недостаточность; ОПН, образование конкрементов в почках, острый интерстициальный нефрит; потемнение цвета мочи.

Со стороны репродуктивных органов: зуд гениталий у женщин, вагинит, вагинальный кандидоз.

Общие нарушения:* общая слабость (астения), утомляемость, недомогание, озноб, повышение температуры тела (пирексия), жар, лихорадка, боль (в том числе боль в спине, груди, конечностях), икота.

*Сообщалось о развитии очень редких длительных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные системы органов (включая тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатию (ассоциированную с парестезией, депрессией, слабостью, нарушениями памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния)), у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

**Получены сообщения о случаях аневризм и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), и о регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны.

Передозировка:

Симптомы: усиление побочных действий, головокружение, спутанность сознания, заторможенность, рвота.

Лечение: промывание желудка, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая и симптоматическая терапия, направленная на коррекцию изменений со стороны внутренних органов, при судорогах назначается диазепам. Специфический антидот неизвестен.

Лекарственные взаимодействия:

Офлоксацин.

При одновременном применении офлоксацин снижает клиренс теофиллина на 25%.

При одновременном применении с циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Офлоксацин увеличивает концентрацию глибенкламида в плазме.

При одновременном приеме с непрямыми антикоагулянтами-антагонистами витамина К необходимо осуществлять контроль состояния свертывающей системы крови.

При совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинов повышается риск развития нейротоксических эффектов.

При одновременном назначении с ГКС повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При назначении с препаратами, опселяющими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бифторант) увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

Орнидазол.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами орнидазол потенцирует действие антикоагулянтов кумаринового ряда (варфарин и др.), что требует соответствующей коррекции их доз.

Продлевает действие вekuорина бромид.

Несовместимость. При введении не следует смешивать с другими инъекционными растворами.

Особые указания:

При назначении препарата необходимо учитывать, что оба активных вещества (офлоксацин и орнидазол) могут оказывать побочное действие на ЦНС.

Следует избегать применения офлоксацина (в составе препарата Офлодуо) у пациентов, в анамнезе которых развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон или фторхинолон - содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов офлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения пользы/риска.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции:

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных, инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и почечную системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить прием препарата Офлодуо и обратиться к врачу.

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникнуть уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантации паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием препарата Офлодуо и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует накладывать образом пролечить. Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинита.

Периферическая невропатия:

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипостезии (пониженной чувствительности), дисестезии или слабости у пациентов, принимающих хинолоны и фторхинолоны.

Пациентам, которые применяют препарат Офлодуо следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Беременность и период лактации:

Применяют препарат противопоказан во время беременности и в период лактации.

Способ применения и дозы:

Препарат применяют внутривенно. Перед применением препарата проводят кожную пробу на переносимость.

Взрослым: внутривенно капельно (со скоростью введения 200 мг / 500 мг в течение 30 - 60 минут) 100 мл - каждые 12 часов. Доза и продолжительность лечения зависит от типа и тяжести инфекции.

Режим дозирования при ХПН (расчет дозы по офлоксацину): при клиренсе креатинина (КК) 50-20 мл/мин - 200 мг 1 раз каждые 24 часа, при КК менее 20 мл/мин, при гемодиализе, перитонеальном диализе - 200 мг 1 раз каждые 48 часов.

При печеночной недостаточности максимальная суточная доза - 400 мг офлоксацина.

Побочные действия:

Побочные эффекты связанные с орнидазолом:

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нарушение вкуса, металлический привкус во рту, сухость во рту, обложенность языка, тошнота, рвота, диспепсия, ощущение тяжести и болезненности в эпигастриальной области.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность, изменения печеночных функциональных проб.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: потемнение цвета мочи.

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль, тремор, ригидность мышц, нарушение координации, атасия, судороги, временная потеря сознания, спутанность сознания, признаки сенсорной или смешанной периферической нейропатии, возбуждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистые расстройства, в т.ч. снижение артериального давления.

Со стороны крови и лимфатической системы: проявления воздействия на костный мозг, умеренная лейкопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожная сыпь, крапивница, гиперемия кожи, зуд.

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышение температуры тела; озноб; общая слабость; утомляемость; одышка; изменения в месте введения, включая боль, покраснение, ощущение жжения в месте введения.

Побочные эффекты связанные с офлоксацином:

Инфекции и инвазии: грибковые инфекции, резистентность патогенных микроорганизмов, обострение других резистентных микроорганизмов, образование кандидомикоза.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая проявления кожных аллергических реакций и анафилактический/анафилактикоидные реакции; шок, включая анафилактический/анафилактикоидный шок; ангионевротический отек (в том числе отек языка, гортани, глотки, отек/припухлость лица); синдром Стивенса — Джонсона; синдром Лайелла; медикаментозный дерматит; васкулит, который в исключительных случаях может привести к некрозу; пневмонит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, кожная сыпь, включая крапивницу, сыпь в виде волдырей, гнойничковая сыпь, мультиформная эритема, сосудистая пурпура, острый генерализованный экзантематозный пустилез; герпидроз; реакции фоточувствительности; фотосенсибилизация; гиперчувствительность в форме солнечной эритемы; обесцвечивание кожи; расслоение ногтей, эксфолиативный дерматит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:** приливы; артериальная гипотензия, коллапс; тахикардия, желудочковая аритмия, аритмия по типу torsades de pointes, трепетание/фибрилляция желудочков (наблюдается преимущественно у больных с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT на ЭКГ; тромбоз сосудов головного мозга, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия (потеря аппетита), изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушение вкуса, агевзия, включая металлический привкус во рту, сухость во рту, болезненность слизистой оболочки рта, повышение слюноотделения; обложенный язык; стоматит; диспепсия, тошнота, рвота, изжога, гастралгия (абдоминальная боль), боль или резь в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, частый жидкий стул, желудочно-кишечный дистресс, запор, энтероколит, иногда – геморрагический энтероколит, метеоризм, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: проявления гепатотоксичности, включая изменение печеночных функциональных проб; повышение уровня печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) и/или ЩФ; повышение уровня билирубина в крови; желтуха, включая холестатическую; гепатит (иногда может быть тяжелой), тяжелое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени.

Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение (вертиго), спутанность сознания, временная потеря сознания; нарушение сна (бессонница или сонливость), кошмарные сновидения; беспокойство, психомоторное возбуждение; замедление скорости реакции; повышение внутричерепного давления, ригидность, судороги, парестезии, сенсорная или сенсомоторная нейропатия, нарушение периферической чувствительности; периферическая нейропатия; экстрапирамидные нарушения, включая тремор, нарушение мышечной координации (нарушения равновесия, неустойчивая походка); атасия; обострение миастении gravis; нарушение обоняния, паросмия, дисгевзия, дискинезия, синкопе, утомляемость, дезориентация в пространстве.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия (потеря аппетита), изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушение вкуса, агевзия, включая металлический привкус во рту, сухость во рту, болезненность слизистой оболочки рта, повышение слюноотделения; обложенный язык; стоматит; диспепсия, тошнота, рвота, изжога, гастралгия (абдоминальная боль), боль или резь в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, частый жидкий стул, желудочно-кишечный дистресс, запор, энтероколит, иногда – геморрагический энтероколит, метеоризм, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: проявления гепатотоксичности, включая изменение печеночных функциональных проб; повышение уровня печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) и/или ЩФ; повышение уровня билирубина в крови; желтуха, включая холестатическую; гепатит (иногда может быть тяжелой), тяжелое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени.

Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение (вертиго), спутанность сознания, временная потеря сознания; нарушение сна (бессонница или сонливость), кошмарные сновидения; беспокойство, психомоторное возбуждение; замедление скорости реакции; повышение внутричерепного давления, ригидность, судороги, парестезии, сенсорная или сенсомоторная нейропатия, нарушение периферической чувствительности; периферическая нейропатия; экстрапирамидные нарушения, включая тремор, нарушение мышечной координации (нарушения равновесия, неустойчивая походка); атасия; обострение миастении gravis; нарушение обоняния, паросмия, дисгевзия, дискинезия, синкопе, утомляемость, дезориентация в пространстве.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия (потеря аппетита), изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушение вкуса, агевзия, включая металлический привкус во рту, сухость во рту, болезненность слизистой оболочки рта, повышение слюноотделения; обложенный язык; стоматит; диспепсия, тошнота, рвота, изжога, гастралгия (абдоминальная боль), боль или резь в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, частый жидкий стул, желудочно-кишечный дистресс, запор, энтероколит, иногда – геморрагический энтероколит, метеоризм, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: проявления гепатотоксичности, включая изменение печеночных функциональных проб; повышение уровня печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) и/или ЩФ; повышение уровня билирубина в крови; желтуха, включая холестатическую; гепатит (иногда может быть тяжелой), тяжелое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени.

Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение (вертиго), спутанность сознания, временная потеря сознания; нарушение сна (бессонница или сонливость), кошмарные сновидения; беспокойство, психомоторное возбуждение; замедление скорости реакции; повышение внутричерепного давления, ригидность, судороги, парестезии, сенсорная или сенсомоторная нейропатия, нарушение периферической чувствительности; периферическая нейропатия; экстрапирамидные нарушения, включая тремор, нарушение мышечной координации (нарушения равновесия, неустойчивая походка); атасия; обострение миастении gravis; нарушение обоняния, паросмия, дисгевзия, дискинезия, синкопе, утомляемость, дезориентация в пространстве.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия (потеря аппетита), изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушение вкуса, агевзия, включая металлический привкус во рту, сухость во рту, болезненность слизистой оболочки рта, повышение слюноотделения; обложенный язык; стоматит; диспепсия, тошнота, рвота, изжога, гастралгия (абдоминальная боль), боль или резь в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, частый жидкий стул, желудочно-кишечный дистресс, запор, энтероколит, иногда – геморрагический энтероколит, метеоризм, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: проявления гепатотоксичности, включая изменение печеночных функциональных проб; повышение уровня печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) и/или ЩФ; повышение уровня билирубина в крови; желтуха, включая холестатическую; гепатит (иногда может быть тяжелой), тяжелое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени.

Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение (вертиго), спутанность сознания, временная потеря сознания; нарушение сна (бессонница или сонливость), кошмарные сновидения; беспокойство, психомоторное возбуждение; замедление скорости реакции; повышение внутричерепного давления, ригидность, судороги, парестезии, сенсорная или сенсомоторная нейропатия, нарушение периферической чувствительности; периферическая нейропатия; экстрапирамидные нарушения, включая тремор, нарушение мышечной координации (нарушения равновесия, неустойчивая походка); атасия; обострение миастении gravis; нарушение обоняния, паросмия, дисгевзия, дискинезия, синкопе, утомляемость, дезориентация в пространстве.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия (потеря аппетита), изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушение вкуса, агевзия, включая металлический привкус во рту, сухость во рту, болезненность слизистой оболочки рта, повышение слюноотделения; обложенный язык; стоматит; диспепсия, тошнота, рвота, изжога, гастралгия (абдоминальная боль), боль или резь в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, частый жидкий стул, желудочно-кишечный дистресс, запор, энтероколит, иногда – геморрагический энтероколит, метеоризм, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: проявления гепатотоксичности, включая изменение печеночных функциональных проб; повышение уровня печеночных ферментов (АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) и/или ЩФ; повышение уровня билирубина в крови; желтуха, включая холестатическую; гепатит (иногда может быть тяжелой), тяжелое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с нарушениями функции печени.

Со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение (вертиго), спутанность сознания, временная потеря сознания; нарушение сна (бессонница или сонливость), кошмарные сновидения; беспокойство, психомоторное возбуждение; замедление скорости реакции; повышение внутричерепного давления, ригидность, судороги, парестезии, сенсорная или сенсомоторная нейропатия, нарушение периферической чувствительности; периферическая нейропатия; экстрапирамидные нарушения, включая тремор, нарушение мышечной координации (нарушения равновесия, неустойчивая походка); атасия; обострение миастении gravis; нарушение обоняния, паросмия, дисгевзия, дискинезия, синкопе, утомляемость, дезориентация в пространстве.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, лейкопения, анемия, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение кроветворения в костном мозге, дискразия крови по типу медуллярной аплазии, петехии, эхимозы/кровоподтеки, удлинение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура, проявления влияния на костномозговое кроветворение, удлинение кроветворения в костном мозге.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка (диспноэ), в том числе тяжелая; бронхоспазм, тяжелое удушье, стридор, назофарингит, фарингит, аллергический пневмонит, отек легких.