

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГРАНДАЗОЛ®

(GRANDAZOL)

Склад:

діючі речовини: орнідазол; левофлоксацин;

1 мл розчину містить орнідазолу 5 мг, левофлоксацину 2,5 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Левофлоксацин, комбінації з іншими антибактеріальними засобами.

Код АТХ J01R A05.

Фармакологічні властивості.

Левофлоксацин

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії

Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної

концентрації у сироватці крові (C_{\max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Механізм резистентності

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та антибактеріальними засобами інших класів.

Антибактеріальний спектр

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів. Бажано отримувати місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Слід звертатися за порадою до спеціаліста, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Staphylococcus aureus метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

Аеробні грамнегативні бактерії

Burkholderia cepacia, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*

Анаеробні бактерії

Peptostreptococcus

Інші

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*

Види, набута (вторинна) резистентність яких може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний, *Staphylococcus coagulase* spp.

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*

Інші дані

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосувань.

Після внутрішньовенного введення препарат накопичується у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті тканини легенів (концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові), сечі. У спинномозкову рідину левофлоксацин проникає погано.

Розподіл

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Кумуляції левофлоксацину при багаторазовому застосуванні 500 мг 1 раз на добу практично немає. Існує незначний, але передбачуваний кумулятивний ефект після застосування дози 500 мг двічі на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

Проникнення у тканини та рідини організму

Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після застосування 500 мг перорально становила 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом однієї години після прийому препарату.

Проникнення у тканини легенів

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становила приблизно 11,3 мкг/г та досягалася через 4–6 годин після застосування препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

Проникнення у вміст міхура

Максимальна концентрація левофлоксацину 4–6,7 мкг/мл у вмісті міхура досягалася через 2–4 години після застосування препарату через 3 дні застосування препарату в дозах 500 мг 1 раз чи двічі на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середня концентрація у тканині простати досягала 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

Концентрація у сечі

Середня концентрація у сечі через 8–12 годин після разового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг та 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться із плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосувань, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів введення (перорального та внутрішньовенного).

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50–600 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються.

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Орнідазол

Фармакодинаміка.

Механізм дії орнідазолу пов'язаний з порушенням структури ДНК у чутливих до нього мікроорганізмів. Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Fusobacterium* spp.; анаеробних грампозитивних бактерій *Clostridium* spp., чутливих штамів *Eubacterium* spp.; анаеробних грампозитивних коків *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Легко проникає у мікробну клітину і, зв'язуючись з ДНК, порушує процес реплікації.

Фармакокінетика.

Орнідазол добре проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, надходить у спинномозкову рідину, жовч; виділяється з грудним молоком. При

внутрішньовенному введенні у дозі 15 мг/кг та при подальшому введенні у дозі 7,5 мг на 1 кг маси тіла кожні 6 годин рівноважна концентрація становить 18–26 мкг/мл. В організмі метаболізується приблизно 30–60 % препарату шляхом гідроксилування, окислення та глюкурування.

Виведення. Орнідазол екскретується переважно з сечею (60–80 %), майже 20 % - у незміненому вигляді, 6–15 % - з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування змішаних інфекцій сечостатевих шляхів, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату.

Лікування гострих інфекцій дихальних шляхів.

Профілактика гнійно-запальних ускладнень після проведення оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Профілактика гнійно-запальних ускладнень після проведення гінекологічних операцій.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших фторхінолонів, орнідазолу або до інших похідних нітроїмідазолу та інших компонентів препарату;
- дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- органічні захворювання центральної нервової системи, епілепсія, розсіяний склероз;
- скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;
- порушення кровообігу, патологічні ураження крові або інші гематологічні аномалії;
- хронічний алкоголізм;
- дитячий вік (до 18 років);
- вагітність;
- період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Левофлоксацин.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується за наявності циметидину на 24 %, а пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних у ході дослідження, не є ймовірним, що статистично значущі кінетичні відмінності мають клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид і циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація

У клінічних дослідженнях фармакології було продемонстровано, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Циклоспорин

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному застосуванні з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад із варфарином) повідомляли про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад антиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики) [див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»].

Інша інформація

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який переважно метаболізується з допомогою CYP1A2, тому можна вважати, що левофлоксацин не є

інгібітором CYP1A2.

Орнідазол.

При одночасному застосуванні з непрямими антикоагулянтами орнідазол потенціює дію антикоагулянтів кумаринового ряду (варфарину та ін.), що вимагає відповідного коригування їх дози. Орнідазол подовжує міорелаксуючу дію векуронію броміду.

Концентрація препарату знижується при одночасному застосуванні з індукторами мікосомальних ферментів (фенобарбітал, рифампіцин) і підвищується при одночасному застосуванні з інгібіторами мікосомальних систем печінки, зокрема з блокаторами H₂-рецепторів (циметидин).

При застосуванні з іншими похідними 5-нітроїмідазолу повідомляли про окремі випадки периферичного невриту, психічної депресії, судом, подібних до епілепсії.

На відміну від інших похідних нітроїмідазолу, орнідазол не пригнічує альдегіддегідрогеназу і тому сумісний з алкоголем.

Особливості застосування.

З обережністю і тільки за наявності прямих показань застосовувати пацієнтам з вираженими порушеннями функції печінки, літнім пацієнтам.

Протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок і печінки.

При застосуванні препарату слід утримуватися від вживання алкоголю.

У період застосування препарату пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини для запобігання кристалурії.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, в анамнезі яких є серйозні побічні реакції, пов'язані з прийомом хінолоно- та фторхінолоновмісних лікарських засобів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки в тому випадку, якщо немає альтернативних варіантів лікування, і після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока ймовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (і зазвичай, коли застосування рекомендованих для лікування MRSA-інфекцій антибактеріальних препаратів вважається недоцільним).

Резистентність *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

Повідомляли про розвиток дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих, потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи організму (опорно-руховий апарат, нервову і психічну системи, органи чуття), у пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, незалежно від їхнього віку та наявності факторів ризику. При появі перших ознак та/або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно відмінити прийом левофлоксацину і звернутися до лікаря.

Тендиніт та розрив сухожилля

Тендиніт та розрив сухожилля (особливо ахіллового), іноді двобічний, можуть виникнути протягом 48 годин від початку лікування хінолонами та фторхінолонами, часом навіть протягом декількох місяців після припинення прийому лікарського засобу. Ризик розвитку тендиніту і розриву сухожилля збільшується у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у добовій дозі 1000 мг, пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди. Слід уникати супутнього застосування кортикостероїдів і фторхінолонів. У разі появи перших ознак тендиніту (наприклад, болючий набряк або запалення суглобів) лікування левофлоксацином слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад забезпечити іммобілізацію). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії.

Міоклонус

Повідомляли про випадки міоклонусу у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу зростає у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо доза левофлоксацину не коригується відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонусу застосування левофлоксацину слід негайно відмінити та розпочати необхідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо (у тяжких випадках) персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом Грандазол[®] (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування) може бути симптомом захворювання, спричиненого *Clostridium difficile* (CDAD). Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабкого стану до стану, що загрожує життю. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо розглянути цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається тяжка форма діареї під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату Грандазол[®] та відразу розпочати відповідне лікування (наприклад пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом.

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом (наприклад, пацієнти з ураженнями центральної нервової

системи), при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофілін. У разі появи судом лікування препаратом слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та постійно контролювати ризик виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів з ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій підвищеної чутливості необхідно відмінити прийом лікарського засобу, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомляли про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій, які можуть мати летальний наслідок, включно з токсичним епідермальним некролізом (також відомий як синдром Лаелла), синдромом Стівенса – Джонсона та медикаментозною реакцією з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострим генералізованим екзантематозним пустульозом (ГТЕП), у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікування левофлоксацином слід попередити пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та проводити ретельний моніторинг стану. У разі появи перших ознак та симптомів, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити прийом левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином для цього пацієнта ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

Коливання рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомляли про коливання рівня глюкози у крові, включно з випадками гіперглікемії та гіпоглікемії, частіше у людей літнього віку, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про коливання рівня глюкози у крові, слід негайно припинити застосування лікарського засобу і розглянути альтернативне лікування антибактеріальним лікарським засобом, який не належить до класу фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Зафіксовано випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). З метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад УФ-лампю «штучне сонце», лампами солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймають Грандазол® у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), показники коагуляційних тестів слід контролювати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включно з левофлоксацином. У рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому лише однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). При перших ознаках або симптомах вказаних реакцій пацієнту слід негайно припинити прийом левофлоксацину та звернутися до свого лікаря-куратора. Лікар повинен розглянути альтернативне лікування антибактеріальним лікарським засобом, який не належить до класу фторхінолонів, та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включно з левофлоксацином, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений синдром подовженого інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, антиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включно з левофлоксацином, пацієнтам цих груп [див. розділи «Спосіб застосування та дози. Пацієнти літнього віку», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування», «Побічні реакції»].

Периферична невропатія

Зафіксовано випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної поліневропатії у пацієнтів, які приймали хінолони або фторхінолони, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які отримують левофлоксацин, слід проінформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо наявні симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття поколювання, оніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку потенційно необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Посилення порушень з боку центральної або периферичної нервової системи можуть спостерігатися у період проведення лікування орнідазолом. У разі розвитку периферичної невропатії, порушень координації рухів (атаксії), запаморочення або затьмарення свідомості слід припинити лікування.

Гепатобіліарні порушення

Зафіксовано випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювання печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення myasthenia gravis

Фторхінолони, включно з левофлоксацином, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У постмаркетинговому періоді у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включно з летальними випадками та станами, що потребували заходів з підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії препарату мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає під час терапії, слід вжити відповідних заходів.

Може спостерігатися загострення кандидамікозу, яке вимагатиме відповідного лікування.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отриманих при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Левовфлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим спричиняти хибнонегативні результати при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма аорти і дисекція (розшарування стінки) аорти та регургітація/недостатність клапана серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми аорти і розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми аорти і розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із обтяженим сімейним анамнезом (наявність аневризми або вродженої вади розвитку клапанів серця), пацієнтам із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або захворюванням клапанів серця, або при наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та розшарування стінки аорти, так і регургітації/недостатності клапана серця: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми аорти та розшарування стінки аорти: судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності клапана серця: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми аорти і розшарування стінки аорти та їх розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудній клітці або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення задишки, нападу прискореного серцебиття або набряку живота чи нижніх кінцівок.

Порушення з боку системи крові

Застосування левовфлоксацину може призводити до ураження кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень необхідно контролювати показники крові. У разі відхилень від норми слід припинити лікування левовфлоксацином.

Гемодіаліз

У разі проведення гемодіалізу необхідно враховувати зменшення періоду напіввиведення та

призначати додаткові дози лікарського засобу до або після гемодіалізу.

Лімії

Концентрацію солей літію, креатиніну, електролітів необхідно контролювати під час застосування терапії літієм.

Ефект інших лікарських засобів може бути посилено або послаблено під час лікування орнідазолом.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить:

15,4 ммоль (або 355 мг) натрію на дозу 100 мл;

30,8 ммоль (або 710 мг) натрію на дозу 200 мл.

Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування протипоказано.

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

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, ригідність м'язів, тремор, судоми, порушення координації, також під час ходьби, тимчасова втрата свідомості, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньовенно краплинно.

Добова доза препарату Грандазол® становить 100 мл (500 мг орнідазолу та 250 мг левофлоксацину) – 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину) за 1–2 введення. Тривалість застосування і дозування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем. Після того, як стан стабілізувався, слід перейти на пероральний прийом левофлоксацину та орнідазолу. Лікування слід продовжувати протягом 48–72 годин після зникнення клінічних симптомів захворювання або отримання лабораторного підтвердження зникнення збудника.

Максимальна добова доза препарату Грандазол® - 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину) за 1–2 введення на добу.

Дозування для дорослих пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв (дозу розраховують за левофлоксацином)

Кліренс креатиніну	Режим дозування		
50–20 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/ 12 годин
19–10 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 48 годин	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 12 годин
<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 48 годин	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години

¹ Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози. Грандазол®, розчин для інфузій, вводять внутрішньовенно повільно шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення 100 мл розчину Грандазол® (500 мг орнідазолу та 250 мг левофлоксацину) повинна становити не менше 60 хвилин.

Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливий перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому у тому ж дозуванні.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом Грандазол® принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Діти.

Застосування протипоказано.

Передозування.

Левофлоксацин. Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найбільш серйозні ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, подовження інтервалу QT.

Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку центральної нервової системи, як сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор.

Орнідазол. При передозуванні можливі втрата свідомості, головний біль, запаморочення, тремтіння, судоми, периферичний неврит, диспептичні розлади, посилення симптомів інших побічних реакцій.

Лікування. У випадку передозування проводять симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму.

Не існує жодних специфічних антидотів. У разі виникнення судом слід застосовувати діазепам.

Побічні реакції.

Побічні реакції описано за класами систем органів відповідно до MedDRA.

Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Нечасто: грибкові інфекції, включно з інфекціями, спричиненими грибками роду *Candida*; резистентність патогенних мікроорганізмів.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Частота невідома: ураження кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію, прояви впливу на кістковий мозок.

Порушення з боку імунної системи

Рідко: набряк Квінке, реакції гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: анафілактичний шок¹ з такими ознаками, як кропив'янка, спазм бронхів і тяжка ядуха; анафілактоїдний шок¹; ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

Ендокринні розлади

Рідко: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАДГ).

Порушення обміну речовин, метаболізму

Нечасто: анорексія.

Рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

*Психічні розлади**

Часто: безсоння.

Нечасто: тривожність, сплутаність свідомості, нервозність.

Рідко: психотичні реакції (наприклад із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, нічні жахи, делірій.

Частота невідома: психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

*Неврологічні розлади**

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку).

Рідко: судоми (див. розділ «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті.

Частота невідома: сенсорна або сенсомоторна периферична невропатія (див. розділ «Особливості застосування»), паросмія (порушення нюху), включно з аносмією (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, ригідність м'язів, порушення координації, атаксія, агевзія (втрата смаку), тимчасова втрата свідомості, збудження, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

*Порушення з боку органів зору**

Рідко: зорові порушення, такі як затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: транзиторна втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату**

Нечасто: вертиго.

Рідко: шум у вухах.

Частота невідома: погіршення слуху, втрата слуху.

*Серцеві розлади***

Рідко: тахікардія, відчуття серцебиття.

Частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у пацієнтів із факторами ризику пролонгації інтервалу QT); подовження інтервалу QT, зареєстроване за допомогою ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

*Судинні розлади***

Часто: флебіт (запалення вен).

Рідко: зниження артеріального тиску.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: диспное.

Частота невідома: бронхоспазми, алергічний пневмоніт.

Шлунково-кишкові розлади

Часто: діарея, блювання, нудота.

Нечасто: біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор.

Частота невідома: геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включно з псевдо-мембранозним колітом (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит, порушення смаку, металевий присмак у роті, сухість у роті, обкладений язик, відчуття тяжкості і болючості в епігастральній ділянці.

Розлади гепато-біліарної системи

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінаміно-трансфераза, аспартатаміно-трансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранс-пептидаза).

Нечасто: підвищення рівня білірубину у сироватці крові.

Частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включно з випадками летальної гострої печінкової недостатності, при прийомі левофлоксацину, що входить до складу препарату, переважно у пацієнтів з важкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»); гепатотоксичність; гепатит.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини²

Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз.

Рідко: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), стійке медикаментозне висипання.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса – Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), реакції фотосенсибілізації (підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання) (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперемія шкіри, гіперпігментація шкіри.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини**

Нечасто: артралгія, міалгія.

Рідко: ураження сухожилля (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»), в т. ч. запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати

значення у пацієнтів із *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля) (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

Розлади з боку сечовидільної системи

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

Рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Частота невідома: потемніння кольору сечі.

*Загальні розлади та реакції у місці введення**

Часто: біль та почервоніння в місці інфузії.

Нечасто: астенія.

Рідко: пірексія.

Частота невідома: відчуття печіння у місці введення, підвищення температури тіла, зміни в місці введення, біль (включно з болем у спині, грудях та кінцівках), озноб, загальна слабкість, втомлюваність, задишка.

¹ Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

² Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

* Повідомляли про деякі випадки дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи органів (у тому числі такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією і невралгією, втома, симптоми з боку психіки (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам'яті та концентрації уваги, порушення слуху, порушення зору, смаку і запаху), пов'язаних із застосуванням хінолонів і фторхінолонів, незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** Повідомляли про випадки розвитку аневризми та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

До інших побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів, належать напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію.

Застосування будь-яких антибактеріальних засобів може призвести до порушень, пов'язаних з їх впливом на нормальну мікрофлору людського організму. З цієї причини

може розвинутисть вторинна інфекція, яка потребуватиме додаткового лікування.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей та захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Несумісність.

При введенні препарату не слід змішувати його з іншими ін'єкційними розчинами.

Упаковка.

По 200 мл у пляшці; по 1 пляшці в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.