

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ГРАНДАЗОЛ® (GRANDAZOL)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить 250 мг левофлоксацину (у вигляді левофлоксацину гемігідрату) та 500 мг орнідазолу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, кросповідон, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид, суміш для плівкового покриття Procoat WT-1001, що містить титану діоксид (Е 171) та оксид заліза червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані антибактеріальні засоби. Код АТС J01R A04.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- інфекції сечостатевої системи, включаючи гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, трихомоніаз.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину та/або орнідазолу або до інших хінолонів та/або нітроїмідазолів або будь якого з компонентів препарату
- Ураження ЦНС (епілепсія, ураження головного мозку, розсіяний склероз).
- Тендиніти в анамнезі.
- Захворювання крові.
- Вагітність, період годування груддю;
- Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують дорослим внутрішньо. Грандазол® потрібно ковтати без розжовування і запивати достатньою кількістю рідини. Препарат можна приймати як під час, так і між прийомами їжі.

Доза препарату та тривалість лікування залежать від чутливості мікроорганізмів, тяжкості виду інфекційного процесу. Доза для дорослих – по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 5 днів, потім продовжують ще 2-5 дні таблетками левофлоксацину. Лікування слід продовжувати не менше 3 днів після зникнення клінічних симптомів захворювання або буде отримана ознака зникнення збудника.

Максимальна добова доза 4 таблетки на добу.

Інфекції нижніх відділів сечовивідного тракту: 1-2 таблетки на добу.

Інфекції верхніх відділів сечовивідного тракту: 1-2 таблетки на добу, за необхідності – 2 таблетки два рази на добу.

Негонококові уретрити та цервіцити: 2 таблетки на добу в один чи два прийоми.

Трихомоніаз По 1 таблетці 2 рази на добу (вранці і ввечері) протягом 5 днів.

Щоб уникнути повторного зараження, статевий партнер повинен пройти такий самий курс лікування.

Пацієнтам з порушеною функцією нирок у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хвилину, препарат у даній лікарській формі не застосовують.

У хворих, які страждають на тяжкі порушення функції печінки, метаболізм препарату може бути знижений, тому не слід перевищувати максимальну добу дозу – 2 таблетки.

Побічні реакції.

Побічні реакції описуються відповідно до класів систем органів MedRA, наведених нижче.

Частотність визначається, виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (не може бути оцінено, виходячи з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз.

Частотність невідома: панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи

Дуже рідко: анафілактичний шок такими ознаками, як кропив'янка, спазм бронхів і, можливо, тяжка ядуха
Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати після прийому першої дози.

З боку психіки

Нечасто: безсоння, нервовість.

Рідко: психотичні розлади, депресія, сплутана свідомість, тривожність, ажитація, занепокоєність.

Дуже рідко: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій, галюцинації.

З боку нервової системи

Нечасто: запаморочення, головний біль, сонливість.

Рідко: конвульсії, тремор, парестезія, ригідність, порушення координації, судоми.

Дуже рідко: сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агеvзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), тимчасова втрата свідомості.

Серцеві та васкулярні розлади

Рідко: тахікардіазниження артеріального тиску.

Дуже рідко: колапс.

Частотність невідома: подовження інтервалуQT.

З боку шлунково-кишкового тракту/обміну речовин.

Часто: діарея, нудота.

Рідко: нудота, блювання, металевий присмак у роті.

Дуже рідко: кривавий пронос як прояв коліту, в т. ч. псевдомембранозного коліту, відсутність апетиту, сухість у роті, обкладений язик, блювання, біль у животі, розлади травлення, гіпоглікемія, анорексія.

Гепатобіліарні розлади.

Часто: підвищені показники печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП).

Нечасто: підвищення білірубіну та креатиніну сироватки крові.

Дуже рідко: гепатит.

Частотність невідома: можливі випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності при прийомі левофлоксацину, що входить до складу препарату, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: висипання, свербіж, почервоніння шкіри.

Рідко: уртикарія.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк шкіри та слизових оболонок (наприклад, шкіри обличчя і слизової оболонки глотки), підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, порфірія.

Частотність невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, гіпергідроз.

Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції, навіть після прийому першої дози.

З боку скелетно-м'язової системи.

Рідко: ураження сухожилля, в тому числі їх запалення, біль у суглобах або м'язах.

Дуже рідко: розрив сухожилля (наприклад, розрив ахіллового сухожилля). Ця побічна дія може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг. Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію, ураження мускулатури (рабдоміоліз).

З боку нирок та сечовидільної системи

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність (внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади та стани в місці введення засобу

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

Частотність невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Інші побічні дії.

Застосування будь-яких антибактеріальних засобів може призвести до порушень, пов'язаних з їх впливом на нормальну мікрофлору людського організму. З цієї причини може розвинути вторинна інфекція, яка вимагатиме додаткового лікування.

Передозування.

Симптоми: порушення центральної нервової системи, такі як запаморочення, порушення свідомості, судомні напади, збільшення інтервалуQT, шлунково-кишкові реакції, такі як нудота і ерозії слизової оболонки.

Лікування: у разі передозування має бути здійснене симптоматичне лікування. Необхідно очистити шлунок шляхом виклику блювання. Антациди можуть застосовуватися для захисту слизової оболонки шлунка.

Гемодіаліз, включаючи перитонеальний діаліз CAPD, неефективний у видаленні левофлоксацину. Ніякого специфічного антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не призначають у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Препарат не призначають дітям.

Особливості застосування.

Пацієнтам із проявами тендиніту в анамнезі слід проконсультуватися з лікарем. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Грандазол[□] слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Таблетки Грандазолу[□] протипоказані пацієнтам з епілепсією в анамнезі та схильним до судом, таким як пацієнти з попередніми 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), такими як теофілін. У таких випадках лікування Грандазолом[□] слід припинити.

З обережністю призначають препарат пацієнтам з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази через їх схильність до гемолітичних реакцій.

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

Рекомендується ретельне спостереження за рівнями глюкози в крові у хворих на цукровий діабет.

Під час лікування не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання.

Рекомендується з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам з психічними захворюваннями в анамнезі.

Слід з обережністю ставитися до застосування Грандазол[□], пацієнтам з відомими факторами ризику для подовження інтервалу QT, такими як наприклад:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- у пацієнтів літнього віку;
- хвороби серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Прийом Грандазолу[□] слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення незворотного стану.

У пацієнтів, які отримували Грандазол[□], визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту з розвитком печінкової недостатності, що становить загрозу для життя, при прийомі Грандазолу[□], переважно у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями. Слід припинити лікування, якщо виникають такі симптоми, як анорексія, жовтяниця, червона сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Грандазол[□] у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовуються одночасно.

В осіб за наявності в анамнезі порушень з боку крові рекомендується контроль за лейкоцитами, особливо при проведенні повторних курсів лікування. У випадку периферичної нейропатії, порушень координації рухів (атаксії), запаморочення або затьмарення свідомості слід припинити лікування. Може спостерігатися загострення кандидомікозу, яке вимагатиме відповідного лікування. Концентрацію солей літію, креатиніну та концентрацію електролітів необхідно контролювати під час застосування терапії літієм.

Захворювання, викликані Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування таблетками Грандазол[□], може бути симптомом хвороби, викликаної *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити прийом таблеток Грандазол[□] та почати відповідне лікування.

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

Деякі небажані ефекти (наприклад, запаморочення, сонливість, порушення сприйняття) можуть погіршити здатність пацієнта концентруватися і реагувати, тому можуть підвищити ризик у ситуаціях, де ці здібності мають особливе значення (наприклад, керування автомобілем або виробничими механізмами).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній.

Всмоктування левоксацину значно зменшується, коли одночасно з таблетками Грандазол[®] приймають солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній. Таблетки Грандазол[®] слід приймати не менш ніж за 2 години до чи через 2 години після прийому препаратів, що містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза чи антациди, що містять магній чи алюміній. Не було виявлено взаємодії з карбонатом кальцію.

Сукральфат.

Біодоступність таблеток Грандазол[®] значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати одночасно обидва препарати, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток Грандазол[®].

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

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

Пробенецид і циметидин.

Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому Грандазолу[®] з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, через їх здатність блокувати канальцеву секрецію Грандазолу[®].

Циклоспорин.

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному прийомі з Грандазолом[®].

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні препаратів, що містять левофлоксацин, з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином), повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Інша інформація.
На фармакокінетику Грандазол® не спричиняє клінічно значущого впливу одночасний прийом препарату разом з карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом або ранітидином. Грандазол® посилює дію пероральних антикоагулянтів кумаринового ряду, що вимагає відповідної корекції їх дозування. Грандазол® пролонгує міорелаксуючу дію векуронію броміду.

Сумісне застосування фенобарбіталу та інших індукторів ферментів знижує період циркуляції імідазолів в сироватці крові, у той час як інгібітори ферментів (наприклад, циметидин) підвищують.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Фармакологічна дія левофлоксацину – антибактеріальна (бактерицидна). Інгібує ДНК-гіразу (топоізомераза II та IV), порушує процес суперспіралізації та зшивання розривів ДНК, пригнічує поділ клітин, спричиняє структурні зміни цитоплазми та загибель мікроорганізмів.

Має широкий спектр дії. Впливає переважно на грамнегативні та деякі грампозитивні мікроорганізми: *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter diversus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Ефективний щодо мікроорганізмів, стійких до більшості антибіотиків та сульфаніламідних препаратів.

Фармакологічна дія орнідазолу – антибактеріальна та антипротозойна. Активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* та *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), також щодо деяких анаеробних бактерій (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium*) та анаеробних коків. За механізмом дії орнідазол – ДНК-тропний препарат із вибірковою активністю щодо мікроорганізмів, які мають ферментні системи, здатні відновлювати нітрогрупу та каталізувати взаємодію білків групи феридоксинів з нітросполуками. Після проникнення препарату в клітину мікроба механізм його дії зумовлений відновленням нітрогрупи під впливом нітроредуктаз мікроорганізму та активністю вже відновленого нітроімідазолу. Продукти відновлення утворюють комплекси з ДНК, викликаючи її деградацію, порушують процеси реплікації та транскрипції ДНК. Крім того, продукти метаболізму препарату мають цитотоксичні властивості та порушують процеси клітинного дихання.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %. Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу при багаторазовому прийомі практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після прийому доз по 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 (БСТЛ). Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після прийому 500 мг перорально становили 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом 1 години після прийому препарату.

Проникнення у тканини легенів. Максимальні концентрації левофлоксацину у тканинах легенів після прийому 500 мг перорально становили приблизно 11,3 мкг/г та досягалися через 4-6 годин після прийому препарату. Концентрація у легенях перевищує таку в плазмі крові.

Проникнення у вміст міхура. Максимальні концентрації левофлоксацину 4,0-6,7 мкг/мл у вміст міхура досягалися через 2-4 години після прийому препарату через 3 дні прийому препарату при дозах 500 мг 1 раз чи 2 рази на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину.

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати.

Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 година 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

Концентрація у сечі. Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг чи 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 із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

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

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи введення (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з нижченаведеної таблиці:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

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.

Всмоктування. Після внутрішнього застосування орнідазол швидко всмоктується у шлунково-кишковий тракт. У середньому всмоктування становить 90 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається в межах 3 годин.

Розподіл. Зв'язування орнідазолу з білками плазми крові становить приблизно 13 %. Діюча речовина проникає у спинномозкову рідину, інші рідини організму та тканини.

Концентрація орнідазолу в плазмі крові знаходиться у діапазоні 6-36 мг/л, тобто на рівні, який вважається оптимальним для різних показань до застосування препарату. Після багаторазового застосування доз у 500 мг та 1000 мг здоровим добровольцям через кожні 12 годин коефіцієнт кумуляції дорівнює 1,5-2,5.

Метаболізм. Орнідазол метаболізується в печінці з утворенням, в основному, 2-гідроксиметил- та α -гідроксиметилметаболітів. Обидва метаболіти менш активні щод *Trichomonas vaginalis* та анаеробних бактерій, ніж незмінений орнідазол.

Виведення. Період напіввиведення становить приблизно 13 годин. Після одноразового застосування 85 % дози виводиться протягом перших 5 днів, головним чином у вигляді метаболітів. Приблизно 4 % прийнятої дози виводиться нирками у незміненому стані.

Особливості фармакокінетики при певних порушеннях функціонування органів та систем.

Печінка. Період напіввиведення діючої речовини при цирозі печінки збільшується до 22 годин, кліренс зменшується (35 порівняно з 51 мл/хв) порівняно зі здоровими особами.

Нирки. Фармакокінетика орнідазолу не змінюється при порушеннях функціонування нирок, тому дозу препарату змінювати не потрібно. Орнідазол виводиться під час гемодіалізу. Перед початком проведення гемодіалізу необхідно застосувати додатково 500 мг орнідазолу, якщо добова доза становить 2 г на добу, або додатково 250 мг орнідазолу, якщо добова доза становить 1 г на добу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки двоопуклі, подовженої форми з рискою, вкриті плівковою оболонкою коричневатого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25⁰С. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження. Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08.