ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГРАВАГІН

(GRAVAGIN)

Склад:

діюча речовина: метронідазол;

1 песарій містить метронідазолу 500 мг;

допоміжна речовина: ліпофільна основа.

Лікарська форма. Песарії.

Основні фізико-хімічні властивості: песарії білого з трохи жовтуватим або жовтувато-зеленуватим відтінком кольору, яйцеподібної форми (овулі).

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Похідні імідазолу. Код АТХ G01A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол є похідним 5-нітроімідазолу, має широкий спектр протимікробної дії щодо грампозитивних та грамнегативних облігатних анаеробних бактерій, а також найпростіших. До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas, Bilophila, Helicobacter pylori, Prevotella spp., Veilonella.* Метронідазол пригнічує розвиток найпростіших *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis).* До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp.* До препарату нечутливі: *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

Фармакокінетика.

При інтравагінальному застосуванні системна абсорбція метронідазолу є мінімальною. Період напіввиведення метронідазолу, що потрапив у системний кровообіг, становить 8-10 годин. Із білками крові зв’язується менше 20 % метронідазолу. Відзначається швидка та виражена дифузія у легені, нирки, печінку, жовч, спинномозкову рідину, шкіру, слину та вагінальний секрет. Проникає крізь плаценту і екскретується у грудне молоко. Метаболізується головним чином у печінці з утворенням двох некон’югованих окислених активних метаболітів (5-30 %

активності). Екскреція препарату відбувається переважно нирками: 35-65 % виводиться із сечею у незмінному вигляді та у вигляді метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу або до інших компонентів препарату.

Гіперчутливість до похідних імідазолу.

Пацієнти з синдромом Коккейна (див. розділ «Побічні реакції»).

Не рекомендується призначати препарат одночасно з дисульфірамом або алкоголем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антабусний ефект. Існує багато лікарських засобів, які призводять до антабусної реакції на алкоголь, їх одночасне застосування з алкоголем не рекомендується.

Комбінації, які не рекомендуються.

Алкоголь (у складі напоїв або лікарських засобів). Антабусний ефект (припливи, еритема, блювання, тахікардія). Необхідно уникати споживання алкогольних напоїв та прийому лікарських засобів, які містять спирт.

Дисульфірам. Ризик розвитку гострих психотичних епізодів або сплутаності свідомості, які є зворотними після відміни препарату.

Бусульфан. При застосуванні бусульфану у високих дозах разом із метронідазолом концентрація у крові бусульфану збільшується удвічі.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Пероральні антикоагулянти групи антагоністів вітаміну К. Очікується посилення ефекту пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через уповільнення їхнього метаболізму у печінці. Необхідно здійснювати частий та ретельний контроль за показником МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) та протромбіну. При необхідності рекомендується корекція дози антикоагулянта під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

Протисудомні препарати, які є індукторами ферментів (карбамазепін, фосфенітоїн, фенобарбітал, фенітоїн, примідон). Зниження концентрації метронідазолу у плазмі крові

через стимуляцію його метаболізму у печінці. Під час та після лікування індукторами слід здійснювати клінічний моніторинг. Може бути необхідною корекція дозування метронідазолу.

Рифампіцин. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові через стимуляцію його метаболізму у печінці рифампіцином. Під час та після лікування рифампіцином слід здійснювати клінічний моніторинг. Може бути необхідною корекція дозування метронідазолу.

Літій. Концентрація літію у плазмі крові може збільшуватися і досягати токсичних рівнів з ознаками передозування при одночасному застосуванні метронідазолу. Необхідно ретельно стежити за концентрацією літію у крові та у разі необхідності провести корекцію його дозування.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні препаратів існує ризик підвищення концентрації циклоспорину у плазмі крові. У випадку необхідності такої комбінації слід ретельно контролювати рівні креатиніну та циклоспорину у крові.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Фторурацил (а також тегафур та капецитабін). Зниження кліренсу 5-фторурацилу, що спричиняє підвищення його токсичності.

Зміна МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Повідомляли про чисельні випадки посилення активності пероральних антикоагулянтів групи антагоністів вітаміну К у пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію. Факторами ризику такого стану є інфекція та/або виражене запалення, вік і загальний стан його здоров'я. За цих обставин важко встановити, якою мірою на зміну МНВ впливає сама інфекція чи її лікування. Деякі класи антибактеріальних препаратів більше впливають на МНВ, зокрема: фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

Результати лабораторних досліджень. Метронідазол може іммобілізувати трепонеми, що призводить до хибно-позитивного тесту Нельсона.

Особливості застосування.

У пацієнтів з тяжкими, хронічними або прогресуючими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи є ризик загострення неврологічної патології.

Пацієнтам, які мають в анамнезі гематологічні порушення або які отримують препарат у високих дозах та/або протягом тривалого терміну, необхідно регулярно проводити загальний аналіз крові, особливо визначення вмісту лейкоцитів.

У разі тривалого лікування препаратом необхідно здійснювати нагляд за пацієнтами на предмет виникнення ознак побічних реакцій, таких як центральна або периферична нейропатія (парестезія, атаксія, запаморочення, судоми).

Пацієнтів слід повідомити, що метронідазол може забарвлювати сечу у темний колір (через активний метаболіт).

Застосування вагінальних супозиторіїв при використанні презервативів або діафрагм підвищує ризик розриву латексу.

Гіперчутливість/розлади з боку шкіри та її похідних. Можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). У такому випадку слід відмінити метронідазол та розпочати належне лікування.

Якщо на початку лікування у пацієнта з'являється генералізована еритема та пустульозні висипання, які супроводжуються підвищенням температури тіла, слід запідозрити гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»); у разі розвитку такого стану лікування препаратом слід припинити, надалі застосування метронідазолу як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з іншими препаратами є протипоказаним.

Із прийомом метронідазолу асоціюються гострі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП). Пацієнтам необхідно повідомити про симптоми цих реакцій, а також слід проводити ретельний моніторинг шкіри.

При появі у пацієнта симптомів синдрому Стівенса-Джонсона, синдрому Лайєлла (наприклад, поступова поява висипу та шкірних пухирів або уражень слизової оболонки) або генералізованої еритеми із пустульозними висипами, які супроводжуються підвищенням температури тіла, лікування препаратом слід припинити, надалі застосування метронідазолу як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з іншими препаратами є протипоказаним.

Розлади з боку центральної нервової системи. У разі появи симптомів, характерних для енцефалопатії або мозочкового синдрому, лікування пацієнта потрібно негайно переглянути, а застосування метронідазолу негайно припинити. Повідомляли про випадки розвитку енцефалопатії, а також спостерігалися випадки змін на МРТ, пов'язаних з енцефалопатією (див. розділ «Побічні реакції»). Ділянки уражень найчастіше локалізуються у мозочку (особливо в зубчастому ядрі) та у валику мозолистого тіла. У більшості випадків енцефалопатія та зміни на МРТ зникали після припинення застосування метронідазолу. Дуже рідко були повідомлення про летальні випадки.

Слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак енцефалопатії або щодо загострення симптомів у разі наявних розладів з боку ЦНС.

У разі розвитку асептичного менінгіту під час лікування метронідазолом його повторне застосування не рекомендується, а у пацієнтів із серйозним інфекційним захворюванням потрібно провести повторну оцінку співвідношення користь/ризик.

Розлади з боку периферичної нервової системи. Слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак периферичної нейропатії, особливо при довготривалому лікуванні препаратом або у разі наявності тяжкої, хронічної або прогресуючої периферичної нейропатії.

Розлади з боку психіки. Після застосування першої дози препарату у пацієнтів можуть виникнути психотичні реакції, в тому числі поведінка із завданням шкоди самому собі, особливо при наявності в анамнезі психічних розладів (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку потрібно припинити лікування метронідазолом, повідомити лікаря та негайно вжити відповідних лікувальних заходів.

Гематологічні ефекти. У пацієнтів із наявністю в анамнезі розладів з боку системи крові та у пацієнтів, які отримують препарат у високих дозах і/або впродовж тривалого періоду часу, необхідно регулярно проводити аналіз крові із визначенням кількості лейкоцитів. Продовження лікування метронідазолом у пацієнтів з лейкопенією залежить від того, наскільки серйозним є

інфекційне захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування метронідазолу та алкоголю не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу та бусульфану не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу та дисульфіраму не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші види взаємодій. Максимальна тривалість лікування метронідазолом не повинна перевищувати 10 днів, а кількість курсів лікування – 2-3 на рік.

Застосування песаріїв при використанні презервативів або діафрагм підвищує ризик розриву латексу.

У пацієнтів із синдромом Кокейна спостерігалися випадки швидкого розвитку гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при застосуванні системних препаратів метронідазолу. Пацієнтам цієї групи метронідазол слід застосовувати після проведення ретельного оцінювання співвідношення користь/ризик та лише за умови відсутності будь-якого альтернативного лікування.

Функціональні печінкові проби слід проводити безпосередньо до початку лікування, протягом застосування препарату та після завершення лікування метронідазолом до моменту нормалізації функціональних печінкових проб або до повернення до початкового стану. Якщо під час застосування препарату функціональні печінкові проби демонструють помітно підвищені показники, то застосування метронідазолу слід припинити.

Пацієнтам із синдромом Кокейна слід порекомендувати у випадку появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це своєму лікарю та припинити лікування метронідазолом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження оригінального метронідазолу на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Оскільки тератогенний ефект не спостерігається у тварин, то не очікується виникнення вад розвитку і у людини. Згідно з існуючими даними, речовини, що призводять до утворення вад розвитку у людини, мають тератогенний ефект і у тварин під час адекватно проведених досліджень на двох видах. Чисельні клінічні дані не продемонстрували жодних специфічних тератогенних або фетотоксичних ефектів, пов’язаних із призначенням метронідазолу під час вагітності. Проте відсутність такого ризику може бути підтверджена лише епідеміологічними дослідженнями. У зв’язку з цим у період вагітності метронідазол не слід призначати без необхідності.

Метронідазол екскретується у грудне молоко. У зв’язку з цим необхідно уникати застосування цього лікарського засобу у період годування груддю.

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

Пацієнтів слід попередити про ризик виникнення запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом та розладів зору. У разі появи таких симптомів пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати для лікування тільки дорослих пацієнток.

Песарій звільнити від контурної упаковки та ввести глибоко у піхву у положенні лежачи на спині із зігнутими в колінах та підтягнутими до грудей ногами або у положенні «навпочіпки».

Для лікування трихомонадного вагініту призначати по 500 мг (1 супозиторій) 1 раз на добу на ніч протягом 10 діб поспіль. При трихомонадному вагініті лікування слід поєднувати з пероральним застосуванням метронідазолу.

Для лікування неспецифічних вагінітів призначати по 500 мг (1 супозиторій) 1 раз на добу протягом 7 діб поспіль. У разі необхідності можна призначати метронідазол для перорального застосування.

Абсолютно необхідним є одночасне лікування статевого партнера, навіть при відсутності у нього симптомів інфекції.

Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 10 днів, а кількість курсів лікування – не більше 2-3 на рік.

Діти.

Препарат застосовувати тільки дорослим пацієнткам.

Передозування.

Існують дані про одноразовий прийом 12 г метронідазолу під час суїцидальних спроб та випадкового передозування. Можуть спостерігатися атаксія, блювання, легка дезорієнтація. Оскільки специфічний антидот метронідазолу невідомий, рекомендується проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль в епігастрії, анорексія, нудота, блювання, діарея, смакові розлади (металевий присмак у роті), стоматит, глосит із сухістю у роті, обкладений язик, зміна кольору або зміна зовнішнього вигляду язика (мікоз), випадки панкреатиту, що мають оборотний характер.

З боку шкіри та її похідних: припливи з гіперемією, свербіж, висипання, що можуть супроводжуватися пропасницею, поодинокі випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Особливості застосування»), почервоніння, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»), токсичний епідермальний некроліз, фіксована токсикодермія, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, атаксія, сонливість, судоми, периферична сенсорна нейропатія. Дуже рідко повідомляли про випадки енцефалопатії (сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, підвищена чутливість до світла, кривошия, галюцинації, параліч, розлади зору та руху) та підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), що можуть минати після припинення прийому препарату; асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»), енцефалопатія, що може супроводжуватися змінами на МРТ, як правило зворотного характеру (див. розділ «Особливості застосування»), дуже рідко повідомляли про летальні наслідки.

Психічні розлади: галюцинації, психотичні реакції з параноєю та/або делірієм, які у поодиноких випадках можуть супроводжуватися думками суїцидального характеру або спробами суїциду (див. розділ «Особливості застосування»), пригнічений та депресивний настрій.

З боку органів зору: тимчасові порушення зору (порушення чіткості зору, диплопія, міопія, розпливчасте зображення, зниження гостроти зору, зміни у сприйнятті кольорів), оптична нейропатія/неврит.

З боку крові: агранулоцитоз, нейтропенія та тромбоцитопенія, панцитопенія та лейкопенія.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), дуже рідко повідомляли про випадки гострого холестатичного або змішаного гепатиту та ураження клітин печінки, іноді з жовтяницею. Повідомляли про поодинокі випадки печінкової недостатності у пацієнтів при лікуванні метронідазолом та іншими антибіотиками, що потребували трансплантації печінки.

Випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками з дуже швидким перебігом після початку системного застосування метронідазолу, повідомлялися у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Протипоказання»).

Інші: під час лікування сеча може набувати червоно-коричневого забарвлення, зумовленого водорозчинними пігментами, які утворюються у процесі метаболізму метронідазолу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності.

2 роки.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 °С до 15 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 песаріїв у стрипі з плівки полівінілхлоридної. Два стрипи у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25-Д.