

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИХОПОЛ®

(TRICHOPOL®)

Склад:

діюча речовина: metronidazol;

1 таблетка містить метронідазолу 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, желатин, розчин глюкози, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору з жовтим відтінком таблетки, жовтіють під впливом світла, круглі, плоскі, з розподільчою рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Код АТХ J01X D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Граничними концентраціями, які дозволяють віддиференціювати чутливі штами (S) від штамів з помірною чутливістю, а штами з помірною чутливістю – від резистентних штамів (R), є такі: $S \leq 4$ мг/л і $R > 4$ мг/л.

Поширеність набутої резистентності у певних видів мікроорганізмів може відрізнятися залежно від географічного положення та часу. У зв'язку з цим корисно мати інформацію про місцеву поширеність резистентності, особливо при лікуванні важких інфекцій. Ці дані є лише загальними орієнтирами, що вказують на імовірність чутливості певного бактеріального штаму до цього антибіотика.

До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella spp.*, *Veillonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambliа intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* Нечутливі штами мікроорганізмів: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному прийомі метронідазол швидко і майже повністю всмоктується (мінімум 80 % за годину). Максимальні концентрації у сироватці крові, які досягаються після перорального прийому препарату, подібні до тих, які досягаються після внутрішньовенного введення еквівалентних доз.

Біодоступність при пероральному прийомі становить 100 %. Вона не знижується значно при одночасному прийомі їжі.

Розподіл. Приблизно через 1 годину після прийому одноразової дози 500 мг середня максимальна концентрація у плазмі дорівнює 10 мкг/мл. Через 3 години середня концентрація у плазмі крові становить 13,5 мкг/мл.

Період напіввиведення – 8-10 годин, зв'язування з білками крові незначне – не більше 20 %. Уявний об'єм розподілу високий (приблизно 40 л, тобто 0,65 л/кг).

Розподіл швидкий та значний, із досягненням концентрацій, близьких до рівнів препарату у плазмі крові, у легенях, нирках, печінці, шкірі, жовчі, лікворі, слині, сім'яній рідині та вагінальному секреті.

Метронідазол проходить через плацентарний бар'єр та проникає у грудне молоко.

Біотрансформація. Метаболізм метронідазолу відбувається шляхом окислення у печінці. Утворюються два метаболіти:

- головний «спиртовий» метаболіт, що забезпечує приблизно 30 % антибактеріальної активності метронідазолу відносно анаеробних бактерій, період напіввиведення становить приблизно 11 годин;
- «кислотний» метаболіт, що присутній у меншій кількості та забезпечує приблизно 5 % антибактеріальної активності метронідазолу.

Виведення. Значна концентрація у печінці та жовчі; мала концентрація в ободовій кишці; незначна елімінація з фекаліями. Виведення препарату здійснюється на 35-65 % нирками (у вигляді метронідазолу та окислених метаболітів).

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: амебіаз; уrogenітальний трихомоніаз; неспецифічні вагініти; лямбліоз; хірургічні інфекції, спричинені чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами; заміна внутрішньовенного лікування інфекцій, спричинених чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу, похідних імідазолу або до інших компонентів лікарського засобу.

Перший триместр вагітності.

Одночасне застосування препарату у комбінації з дисульфірамом чи алкоголем.

Дитячий вік до 6 років (що зумовлено лікарською формою).

Синдром Коккейна (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендуються.

Алкоголь. Метронідазол підвищує токсичний вплив алкоголю. Вживання алкоголю під час застосування метронідазолу може спричинити такі побічні реакції, як припливи, пітливість, головний біль, нудоту, блювоту, біль у животі. Слід уникати вживання алкоголю під час лікування метронідазолом та протягом щонайменше 48 годин після закінчення лікування, оскільки можливий розвиток антабусного ефекту (припливи, еритема, блювання, тахікардія).

Дисульфірам. Існує ризик розвитку гострих психотичних епізодів або сплутаності свідомості у пацієнтів, які приймали одночасно метронідазол і дисульфірам. Не слід застосовувати метронідазол протягом 2 тижнів після відміни дисульфіраму.

Бусульфан. При застосуванні бусульфану у високих дозах: збільшення удвічі концентрацій бусульфану у пацієнтів, які отримують метронідазол, що може призвести до важкої бусульфанової токсичності.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Пероральна терапія антикоагулянтами. У пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію, реєстрували посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їхнього метаболізму у печінці. Факторами ризику при цьому є тяжкість інфекції або запалення, вік пацієнта та загальний стан здоров'я. У цих обставинах складно визначити, у якій мірі на порушення рівноваги МНС впливає сама інфекція або її лікування. Проте деякі групи антибіотиків у більшій мірі причетні до цього ефекту, особливо фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорины. Необхідно частіше контролювати рівні протромбіну та здійснювати нагляд за рівнями МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

Трихопол® не взаємодіє з гепарином.

Фторурацил (та, шляхом екстраполявання, тегафур і капецитабін). Збільшення токсичності фторурацилу через сповільнення його кліренсу.

Літій. Підвищення рівнів літію в крові, які можуть сягати токсичних, з ознаками передозування літію. Необхідно ретельно контролювати рівні літію в крові, може знадобитися коригування доз. Повідомлялося про випадки затримки літію, що супроводжувалося даними про можливе

ураження нирок, у пацієнтів, які одночасно застосовували літій та метронідазол; лікування препаратами літію слід відмінити або зменшити перед застосуванням метронідазолу.

Циклоспорин. У пацієнтів, які отримують циклоспорин, існує ризик збільшення рівня циклоспорину в сироватці крові. Слід проводити моніторинг рівня циклоспорину та креатиніну в плазмі крові, якщо необхідно одночасне застосування циклоспорину та метронідазолу.

Фенітоїн та фенobarбітал. Лікарські засоби, що активують мікосомальні ферменти печінки, наприклад фенітоїн та фенobarбітал, прискорюють виведення метронідазолу шляхом зменшення періоду напіввиведення метронідазолу до 3 годин, що призводить до зниження його концентрації в сироватці крові.

Вплив на параклінічні тести. Слід пам'ятати, що метронідазол здатен іммобілізувати трепонеми, а це спричиняє помилковий позитивний результат тесту Нельсона.

Циметидин. Лікарські засоби, що знижують активність ферментів печінки (наприклад, циметидин), можуть подовжити період напіввиведення метронідазолу.

Терфенадин і астемізол. Метронідазол може взаємодіяти з терфенадином і астемізолом і викликати побічні реакції з боку серцево-судинної системи (подовження інтервалу QT на ЕКГ, аритмії тощо).

Антиконвульсанти, що індукують ферменти. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові через посилення його печінкового метаболізму індуктором ферментів. Показане клінічне спостереження, і може потребуватися коригування дози метронідазолу на тлі лікування індуктором та після нього.

Рифампіцин. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Показане клінічне спостереження, і може потребуватися коригування дози метронідазолу на тлі лікування рифампіцином та після нього.

Метронідазол належить до інгібіторів цитохрому P 450 3A4 (CYP 3A4), тому він може знизити метаболізм препаратів, що метаболізуються цим ферментом.

Метронідазол може взаємодіяти з препаратами, що подовжують інтервал QT, наприклад: аміодарон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, еритроміцин, кларитроміцин, мефлохін, кетоконазол, цизаприд, тамоксифен, донепезил, галоперидол, пімозид, тіоридазин, мезиридазин.

Особливості застосування.

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 необхідно відмінити лікування метронідазолом і розпочати належну терапію.

Якщо на початку лікування у пацієнта з'являється генералізована еритема та пустульозні висипи, які супроводжуються підвищенням температури тіла, слід запідозрити гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»); у разі розвитку такої реакції лікування препаратом слід припинити, а надалі застосування метронідазолу як окремо, так і в комбінації з іншими препаратами протипоказане.

Повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, деякі з них мали летальні наслідки, такі як синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайелла) і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які виникали під час застосування метронідазолу. Необхідно проінформувати пацієнтів про ознаки і симптоми цих станів, а також слід ретельно контролювати будь-які зміни з боку шкіри.

При виникненні будь-яких ознак або симптомів ССД, ТЕН (наприклад, прогресуюче висипання на шкірі, часто з пухирями або ураженням слизових оболонок) або ГГЕП (див. розділ «Побічні реакції») лікування необхідно припинити, і надалі протипоказано будь-яке застосування метронідазолу як у монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами.

Розлади з боку центральної нервової системи. У разі появи симптомів, притаманних для енцефалопатії або мозочкового синдрому, лікування пацієнта потрібно негайно переглянути, а застосування метронідазолу припинити.

Про випадки розвитку енцефалопатії повідомлялось в рамках післяреєстраційного нагляду за препаратом. Крім цього, спостерігались випадки змін на МРТ, пов'язані з енцефалопатією (див. розділ «Побічні реакції»). Ділянки уражень найчастіше локалізуються в мозочку (особливо в зубчастому ядрі) та у валику мозолистого тіла. У більшості випадків енцефалопатія та зміни на МРТ зникали після припинення лікування препаратом. Дуже рідко були повідомлення про смертельні випадки.

Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак енцефалопатії або щодо загострення симптомів у пацієнтів з розладами з боку центральної нервової системи.

У разі розвитку під час лікування препаратом асептичного менінгіту повторне призначення метронідазолу не рекомендується, а в пацієнтів з наявністю серйозного інфекційного захворювання потрібно провести оцінку співвідношення користь/ризик.

Розлади з боку периферичної нервової системи. Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак периферичної нейропатії, особливо при довготривалому лікуванні препаратом або за наявності тяжких, хронічних або прогресуючих периферичних неврологічних розладів.

Розлади з боку психіки. Після отримання першої дози лікарського засобу у пацієнтів можуть виникати психотичні реакції, включаючи самодеструктивну поведінку (в окремих випадках можливі суїцидальні думки або спроби суїциду), особливо якщо у них в анамнезі є психічні розлади (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо таке трапиться, необхідно припинити прийом метронідазолу, повідомити про це лікаря та негайно вжити належних терапевтичних заходів.

Гематологічні ефекти.

Якщо в анамнезі є гематологічні розлади або лікування здійснюється великими дозами метронідазолу та/або протягом довготривалого часу, рекомендується регулярно проводити моніторинг кількості лейкоцитів.

Якщо розвивається лейкопенія, важливо ретельно зіставити очікувану користь від продовження лікування та можливий ризик. У випадку тривалого лікування слід спостерігати за появою ознак розвитку побічних ефектів, таких як центральна та периферична нейропатії (парестезія, атаксія, запаморочення або конвульсивний криз).

Пацієнти, у яких перед і після лікування метронідазолом відзначені зміни у показниках крові, при необхідності повторного застосування метронідазолу мають бути під наглядом лікаря.

Педіатричні пацієнти. Застосування таблеток протипоказане дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Для дітей раннього віку доступні інші лікарські форми препаратів на основі метронідазолу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування метронідазолу і алкоголю протипоказане через можливість виникнення дисульфірамоподібної реакції (антабусний ефект) (гарячі припливи, еритема, блювання, тахікардія) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Вплив на результати лабораторних аналізів. Метронідазол може іммобілізувати трепонеми, тим самим спричиняючи хибнопозитивні результати тесту Нельсона.

Метронідазол може змінювати деякі показники лабораторних досліджень (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа, тригліцериди, глюкоза).

Існує ймовірність персистування гонококової інфекції після елімінації *Trichomonas vaginalis*.

За наявності ниркової недостатності тривалість періоду напіввиведення метронідазолу не змінюється. Відповідно, не має потреби у зниженні дози метронідазолу. Водночас в організмі таких пацієнтів зберігаються метаболіти метронідазолу. Клінічне значення цього феномену наразі невідоме.

У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, за 8 годин процедури відбувається ефективне видалення метронідазолу та його метаболітів з кровотоку. Відповідно, одразу після завершення процедури гемодіалізу необхідно повторно ввести дозу метронідазолу.

Пацієнтам з нирковою недостатністю, яким проводять фракційний перитонеальний діаліз або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз, не потрібно змінювати дозу препарату.

Метаболізм метронідазолу здійснюється переважно за рахунок окислення у печінці. За наявності вираженої печінкової недостатності може спостерігатись значне зниження кліренсу метронідазолу. У пацієнтів з печінковою енцефалопатією можлива значна кумуляція метронідазолу. Високі концентрації метронідазолу в плазмі крові, які виникають внаслідок такої кумуляції, можуть частково забезпечувати симптоматику енцефалопатії. Тому Трихопол® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою енцефалопатією. Добову дозу лікарського засобу слід знизити до третини від звичайної; цю знижену дозу можна приймати один раз на добу.

Вважається, що препарат не викликає будь-якого ризику канцерогенності у людини, хоча канцерогенний ефект спостерігався у деяких видів мишей. Однак цей ефект не спостерігався у пацюків та хом'яків.

Через неочевидні прояви ризику мутагенності слід проводити ретельну оцінку доцільності тривалого застосування метронідазолу.

Метронідазол слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймали кортикостероїди та

схильні до появи набряків.

Після застосування метронідазолу може розвинутися кандидоз ротової порожнини, піхви і шлунково-кишкового тракту, що вимагає відповідного лікування.

Пацієнтів слід попередити, що метронідазол може забарвлювати сечу у темний колір (це зумовлено присутністю метаболітів метронідазолу).

Кожна таблетка містить 6,6 г глюкози. Слід з обережністю застосовують хворим на цукровий діабет.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування метронідазолу обмежені. Метронідазол проникає через плацентарний бар'єр. Протипоказане застосування у I триметрі вагітності. Лікарський засіб можна призначати під час II та III триметрів тільки у разі необхідності, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик.

Годування груддю.

Метронідазол потрапляє у грудне молоко. Трихопол⁰ не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Особам, які керують транспортними засобами та працюють з механізмами, слід пам'ятати про можливе виникнення сплутаності свідомості, запаморочень, галюцинацій, судом під час прийому даного препарату та утримуватись від керування транспортними засобами і роботи з механізмами у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

При амебіазі Трихопол[®] приймати протягом 7 днів. Дорослим: 1,5 г на добу (за 3 прийоми); діти (з масою тіла ≥ 20 кг): 30–40 мг/кг на добу, розділені на 3 прийоми.

У випадку виникнення абсцесу печінки при амебіазі, drenування або аспірація гною здійснюються одночасно з терапією метронідазолом.

Лямбліоз лікувати протягом 5 днів. Дорослим призначати 750–1000 мг Трихополу[®] на добу; дітям віком 10–15 років – 500 мг на добу за два прийоми.

При трихомоніазі у жінок (уретрит і вагініт, зумовлені трихомонадами) Трихопол[®] призначати на курс лікування протягом 10 днів, комбінуючи по 1 таблетці 2 рази на добу та 1 вагінальний супозиторій (500 мг) на добу. Статевий партнер повинен лікуватись одночасно, незважаючи на наявність або відсутність у нього клінічних ознак трихомонадної інфекції, навіть якщо

результат лабораторних тестів негативний.

При трихомоніазі у чоловіків (уретрит, зумовлений трихомонадами) Трихопол® призначати на курс лікування протягом 10 днів: по 1 таблетці 2 рази на добу.

У виняткових випадках може бути необхідно підвищити добову дозу до 0,750 г або 1 г.

При неспецифічних вагінітах призначати по 500 мг препарату Трихопол® 2 рази на добу протягом 7 днів. Партнер повинен лікуватись одночасно.

Для лікування анаеробних інфекцій (терапія першої лінії або замісне лікування) дорослим призначати 1,0-1,5 г препарату Трихопол® на добу, дітям віком від 6 років (з масою тіла ≥ 16 кг) – із розрахунку 20-30 мг/кг на добу).

Діти.

Препарат у вигляді таблеток по 250 мг можна застосовувати дітям віком від 6 років.

Передозування.

Летальна доза метронідазолу для людини невідома. У поодиноких випадках спостерігали симптоми нейротоксичності після перорального застосування метронідазолу у дозах 6-10,4 мг на добу протягом 5-7 днів, включаючи судомний стан та периферичну нейропатію.

Відомо про випадки прийому одноразової дози не більше 15 г під час суїцидальних спроб та випадкового передозування. Симптоми включали блювання, атаксію та легку дезорієнтацію.

Специфічного антидоту немає. У разі значного передозування слід здійснювати симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту:

- біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея;
- запалення слизової оболонки ротової порожнини з відчуттям сухості, стоматит, смакові розлади, металевий присмак у роті, анорексія;
- випадки панкреатиту, які мають оборотний характер;
- зміна кольору або зміна зовнішнього вигляду язика (мікоз).

З боку шкіри та її похідних:

- тривала гіперемія, свербіж шкіри, припливи, висипання (в поодиноких випадках – пустульозний висип); іноді – фебрильні прояви;

- кропив'янка, ангіоневротичний набряк, виняткові випадки анафілактичного шоку (див. розділ «Особливості застосування»);
- дуже рідкісні випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Особливості застосування»);
- синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, фіксована токсикодермія.

З боку нервової системи:

- периферична сенсорна нейропатія;
- головний біль;
- запаморочення;
- сплутаність свідомості;
- судоми;
- транзиторні епілептичні напади;
- атаксія, гарячка, сонливість.
- підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому препарату (див. розділ «Особливості застосування»);
- енцефалопатія (наприклад, підвищення температури тіла, головний біль, підвищена чутливість до світла, ригідність потиличних м'язів, галюцинації, параліч, розлади зору та рухливості), що може супроводжуватись змінами на МРТ, які, як правило, зникають після припинення лікування препаратом. Дуже рідко повідомлялось про летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»);
- асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору:

- тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни кольорового зору;
- невротія/неврит зорового нерва.

З боку психіки:

- галюцинації;
- психотичні реакції з параноєю та/або делірієм, які в окремих випадках можуть супроводжуватись виникненням суїцидальних думок або спробами суїциду (див. розділ «Особливості застосування»);
- пригнічений настрій.

З боку крові та лімфатичної системи:

- у поодиноких випадках – агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія.

З боку гепатобіліарної системи:

- підвищення активності печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та гепатоцелюлярне ураження печінки, іноді із жовтяницею;

- повідомлялося про випадки печінкової недостатності, які вимагали проведення трансплантації печінки, у пацієнтів, які лікувалися метронідазолом у комбінації з іншими антибіотиками;

- повідомлялося про випадки виникнення важкої гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальними наслідком, невдовзі після початку лікування засобами для системного застосування, що містять метронідазол, у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Протипоказання»).

- З боку опорно-рухової системи:

- артралгія, міалгія.

З боку репродуктивної системи:

- біль у піхві, кандидоз.

Інші. Під час лікування сеча може набувати червоно-коричневого забарвлення, що зумовлено присутністю розчинних у воді пігментів, які є продуктом метаболізму метронідазолу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А., Польща/

Pharmaceutical Works «Polpharma» S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.