

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ефлоран

(Efloran®)

Склад:

діюча речовина: метронідазол;

1 таблетка містить 400 мг метронідазолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят; тальк; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, трохи двоопуклі таблетки від білого до ледь жовтуватого кольору з насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

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

Антипротозойні препарати. Засоби для лікування амебіазу та інших протозойних захворювань. Код АТХ P01A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол - синтетичний антимікробний засіб, похідне нітроімідазолу, що діє проти анаеробних мікроорганізмів - грамнегативних і грампозитивних бактерій. Лікує деякі паразитарні

інфекції; має виражену дію проти лямблій та трихомонад.

Метронідазол діє в декілька етапів: проникає до бактеріальної клітини, його 5-нітрогрупа перетворюється на гідроксиламін, що супроводжується пригніченням ДНК мікроорганізмів аж до летального ефекту, потім цитотоксичні метаболіти розпадаються до нетоксичних неактивних метаболітів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальна концентрація у сироватці крові майже однакова після внутрішньовенного або перорального введення; біодоступність становить від 90 % до 100 %. Період напіввиведення активної речовини становить 8 годин.

Розподіл

Активна речовина добре проникає в усі тканини, органи та рідини організму, об'єм розподілу досягає 80 % маси тіла.

Через 4–6 годин концентрація метронідазолу у тканинах і лікворі досягає 80–90 % концентрації у сироватці крові. З білками плазми зв'язується лише незначна кількість – не більше 20 %.

Метаболізм

Метронідазол перетворюється головним чином у печінці. В основному утворюються окисні метаболіти, які переважно виводяться з сечею у вигляді глюкуронідів.

Пресистемний метаболізм активної речовини незначний. Метаболізм уповільнюється у пацієнтів із захворюваннями печінки. У пацієнтів із нирковою недостатністю метаболіти можуть накопичуватися.

Виведення

Неметаболізований метронідазол виділяється головним чином із сечею. З фекальними масами виводиться від 6 % до 15 % введеної дози.

Метронідазол та його метаболіти швидко виводяться шляхом гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

При застосуванні метронідазолу слід враховувати національні та міжнародні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу або до препаратів групи імідазолу (нітроімідазоли), або до інших компонентів лікарського засобу.

Дитячий вік до 6 років, що зумовлено лікарською формою (див. розділ «Особливості застосування»).

I триместр вагітності та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь (як напій або допоміжна речовина)

Пацієнтам слід рекомендувати не приймати алкоголь під час лікування метронідазолом та протягом щонайменше 48 годин після прийому у зв'язку з можливістю дисульфірамоподібної реакції (ефект антабусу: припливи, еритема, блювання, тахікардія).

Варфарин та інші кумаринові антикоагулянти

Метронідазол посилює дію варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів, тому при одночасному застосуванні слід відповідно зменшити дозу зазначених засобів. Потрібно контролювати протромбіновий час. Не взаємодіє з гепарином.

Дисульфірам

Повідомляли про випадки делірію, сплутаності свідомості у пацієнтів, які приймали одночасно метронідазол і дисульфірам. Існує ризик розвитку гострих психотичних епізодів або сплутаності свідомості, які є зворотними після відміни препарату.

Літії

При одночасному прийомі літію і метронідазолу у пацієнтів спостерігалася затримка літію в організмі, що супроводжувалася ознаками ураження нирок. Метронідазол може підвищувати рівень літію в плазмі крові. Дозу літію слід зменшити або ж припинити лікування до початку прийому метронідазолу. У пацієнтів, які отримують літій під час застосування метронідазолу, потрібно контролювати рівні літію, креатиніну та електролітів у крові.

5-фторурацил

Збільшення токсичності 5-фторурацилу через сповільнення його кліренсу.

Циклоспорин

У пацієнтів, які приймають циклоспорини, існує ризик зростання рівня циклоспорину в сироватці крові. Потрібно перевіряти концентрацію циклоспорину та креатиніну у плазмі крові

у разі необхідності одночасного прийому з метронідазолом.

Фенітоїн та фенобарбітал

У пацієнтів, які приймають фенітоїн або фенобарбітал, метронідазол метаболізується швидше, ніж зазвичай, період напіввиведення зменшується приблизно до 3 годин. Подібний ефект може виникати і з іншими лікарськими засобами, які індукують печінкові ферменти.

Циметидин

Супутнє використання циметидину в окремих випадках може зменшити екскрецію метронідазолу і згодом спричинити підвищення його концентрації в сироватці крові.

Особливості застосування.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Повідомлялося про випадки тяжких бульозних шкірних реакцій, іноді летальних, таких як синдром Стівенса — Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) при застосуванні метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Про більшість випадків ССД повідомляли у перші 7 тижнів після початку лікування метронідазолом. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми та ретельно стежити за шкірними реакціями. Якщо наявні симптоми ССД, ТЕН або ГГЕП (наприклад, грипоподібні симптоми, прогресуючі висипання на шкірі, часто з пухирями або ураженнями слизової оболонки), лікування необхідно негайно припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку нирок.

При нирковій недостатності період напіввиведення метронідазолу залишається незмінним, тому корекція дози не потрібна. Проте метаболіти метронідазолу у таких пацієнтів затримуються. Клінічне значення цього невідоме.

Метронідазол та його метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу протягом 8 годин. Тому пацієнтам після гемодіалізу слід негайно повторно застосувати метронідазол.

Коригування дози Ефлорану пацієнтам з нирковою недостатністю, які перебувають на фракційному перитонеальному діалізі (ФПД) або неперервному амбулаторному перитонеальному діалізі (НАПД), не потрібне.

Розлади з боку нервової системи.

Через ризик неврологічного загострення метронідазол слід застосовувати з великою обережністю пацієнтам з активним ураженням кісткового мозку або тяжкими активними чи хронічними розладами периферичної та центральної нервової системи, а також пацієнтам літнього віку.

Моніторинг.

У разі тривалої терапії метронідазолом (більше 10 днів) слід провести аналіз крові та

перевірити функцію печінки. У випадку необхідності тривалої терапії лікар повинен враховувати можливість периферичної нейропатії або лейкопенії. Обидва ефекти зазвичай оборотні. Рекомендується регулярно проводити гематологічні тести та здійснювати нагляд за пацієнтами для виявлення ознак, які можуть свідчити про розвиток небажаних ефектів, таких як центральна або периферична нейропатія (парестезія, атаксія, запаморочення, судомні напади). Застосування високих доз метронідазолу пов'язували із транзиторними епілептиформними нападами. Слід з обережністю застосовувати метронідазол пацієнтам з активним розладом центральної нервової системи, за винятком абсцесу мозку.

Інтенсивну або тривалу терапію метронідазолом потрібно проводити тільки в умовах ретельного спостереження за клінічними та біологічними ефектами і під керівництвом фахівця.

Розлади з боку печінки

Оскільки метронідазол головним чином перетворюється у печінці, кліренс метронідазолу може зменшитися у пацієнтів з порушенням функції печінки. Слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик від застосування метронідазолу для лікування трихомоніазу у таких пацієнтів. Значне накопичення метронідазолу може спостерігатися у пацієнтів з печінковою енцефалопатією. Внаслідок зростання концентрації метронідазолу у плазмі крові можуть посилюватися симптоми енцефалопатії. При необхідності добову дозу можна зменшити до 1/3 та приймати 1 раз на добу.

У пацієнтів із синдромом Кокейна спостерігалися випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при прийомі препаратів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Пацієнтам цієї групи метронідазол слід застосовувати, тільки якщо вважається, що користь переважає ризик і немає альтернативного лікування.

Контроль функції печінки слід проводити безпосередньо перед початком застосування препарату, протягом його застосування та після завершення лікування препаратом до повернення показників функції печінки до норми або до початкових значень. Якщо під час застосування препарату аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату 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 прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Алкоголь.

Пацієнтам не слід приймати алкоголь під час лікування метронідазолом та протягом щонайменше 3 днів після прийому у зв'язку з можливістю ефекту антабусу.

Оскільки опубліковано дані про можливу канцерогенну дію метронідазолу, тривале лікування не рекомендується. Показано, що метронідазол та його метаболіт є мутагенними в деяких тестах з клітинами, що не належать до ссавців.

Пацієнтам з порфірією не рекомендується застосовувати метронідазол.

Пацієнтів потрібно попередити про можливе потемніння сечі через присутність метаболітів метронідазолу.

Особливі застереження щодо деяких компонентів Ефлорану.

Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю лактози, з галактоземією або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування лікарського засобу протипоказане у I триместрі вагітності. Надалі можна застосовувати, лише якщо користь для матері переважає ризики для плода.

Годування груддю. Метронідазол проникає у грудне молоко. Ефлоран не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Ефлоран може мати незначний або помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, особливо при вживанні алкоголю протягом лікування. Пацієнтів потрібно попередити про можливість виникнення сонливості, запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом та минутих порушень зору. Лікар повинен звернути на це увагу пацієнта та порадити не керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати перорально. Препарат у даному дозуванні (400 мг) можна призначати дітям віком від 6 років та дорослим. Таблетку можна поділити на рівні частини.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи водою, під час або після їди.

Профілактика анаеробних інфекцій, особливо при оперативних втручаннях на органах черевної порожнини (переважно колоректальні) та при гінекологічних операціях.

Дорослі

Доза для дорослих становить 400 мг через кожні 8 годин безпосередньо перед операцією з подальшим внутрішньовенним або ректальним введенням, поки пацієнт у змозі приймати таблетки.

Діти

Застосовувати дітям віком від 6 років по 20–30 мг/кг на один прийом за 1-2 години до операції.

Лікування анаеробних інфекцій.

Лікування триває протягом 7 днів з огляду на стан пацієнта та тип інфекції.

Дорослі

Доза для дорослих становить 800 мг, далі – по 400 мг через кожні 8 годин.

Діти

Застосовувати дітям від 6 років по 20–30 мг/кг 2 рази на добу. Максимальна добова доза становить 40 мг/кг з огляду на серйозність інфекції. Зазвичай лікування триває протягом 7 днів.

Протозойні та інші інфекції

Інфекції	Тривалість лікування в днях	Дорослі та діти віком від 10 років	Діти віком від 7 до 10 років	Діти віком від 6 до 7 років
<i>Урогенітальний трихомоніаз</i> (для попередження повторного зараження необхідно провести лікування партнера)	7	2000 мг за один прийом або по 200 мг 3 рази на добу	40 мг/кг перорально за один прийом або 15–30 мг/кг/добу 2–3 рази на добу; не слід перевищувати дозу 2000 мг на добу	
	5–7	400 мг 2 рази на добу	-	-
<i>Бактеріальний вагіноз</i>	5–7	400 мг 2 рази на добу	-	-
	1	2000 мг за один прийом	-	-
<i>Амебіаз</i>				
Інвазійні кишкові захворювання у схильних до них пацієнтів	5	800 мг 3 рази на добу	400 мг 3 рази на добу	200 мг 4 рази на добу
Кишкові захворювання у схильних до них пацієнтів та хронічні амебні гепатити	5–10	400 мг 3 рази на добу	200 мг 3 рази на добу	-
Амебний абсцес печінки та інші форми позакишкового амебіазу	5	400 мг 3 рази на добу	200 мг 3 рази на добу	-
Безсимптомний амебіаз (лікування носіїв)	5–10	400–800 мг 3 рази на добу	200–400 мг 3 рази на добу	100–200 мг 4 рази на добу
	Дози можуть бути виражені у міліграмах (мг) на кілограм (кг) маси тіла. 35–50 мг/кг 3 рази на добу протягом 5–10 днів; не слід перевищувати дозу 2400 мг на добу.			
Лямбліоз	3	2000 мг за один прийом або	1000 мг за один прийом	600–800 мг за один прийом
	5	400 мг 3 рази на добу	-	-
	Дози можуть бути виражені у міліграмах (мг) на кілограм (кг) маси тіла. 15–40 мг/кг 2–4 рази на добу.			
Гострий виразковий гінгівіт	3	200 мг 3 рази на добу	-	-
Гострі дентальні інфекції	3–7	200 мг 3 рази на добу	-	-
Виразки нижніх кінцівок та пролежні	7	400 мг 3 рази на добу	-	-

Пацієнти літнього віку. Зазвичай Ефлоран добре переноситься пацієнтами літнього віку, проте з огляду на фармакокінетичні дослідження рекомендують з обережністю застосовувати

препарат.

При застосуванні метронідазолу слід враховувати національні та міжнародні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Ерадикація *Helicobacter pylori* у дитей.

Застосовувати у комплексній терапії протягом 7-14 днів у дозі 20 мг/кг/добу, не перевищуючи 500 мг двічі на добу. При застосуванні слід враховувати національні та міжнародні рекомендації.

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендується обережність, особливо при високих дозах. Інформації про зміну дозування немає.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Метронідазол виводиться під час гемодіалізу, і його слід вводити після закінчення процедури.

Застосування пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю

Для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю потрібно зменшити дозу і контролювати рівень метронідазолу в сироватці крові.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Передозування.

При передозуванні частішими симптомами є нудота, блювання та запаморочення, атаксія та легка дезорієнтація; у більш серйозних випадках були випадки атаксії, парестезії та судом.

Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Побічні реакції, які можуть виникнути під час застосування Ефлорану, наведено за системами органів.

Частота побічних реакцій визначається за такими категоріями: 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 (не може бути визначена за наявними даними). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії:

- нечасто: кандидоз ротової порожнини та вагінальний кандидоз.

З боку нервової системи:

- нечасто: головний біль, запаморочення, вертиго, підвищення температури тіла, відчуття сухості у роті;
- рідко: сенсорна периферична нейропатія;
- частота невідома: сплутаність свідомості та підгострий мозочковий синдром (наприклад атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому лікарського засобу. Транзиторні епілептичні напади, асептичний менінгіт.

У разі виникнення небажаних ефектів з боку центральної нервової системи, наприклад судом, дезорієнтації, збудження, атаксії тощо, пацієнт повинен негайно припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.

З боку шлунково-кишкового тракту:

- рідко: нудота, абдомінальний біль, металевий присмак, анорексія;
- дуже рідко: блювання, діарея, панкреатит.

З боку імунної системи:

- рідко: реакції гіперчутливості (висип, кропив'янка, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк), реакція Герксгеймера.

З боку нирок та сечовивідної системи:

- рідко: темний або червоно-коричневий колір сечі (через метаболіт метронідазолу), відчуття печіння в уретрі або піхві.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

- частота невідома: свербіж шкіри, гнійні висипи, ГГЕП, свербіж, гіперемія, мультиформна еритема, ССД або ТЕН, стійка лікарська еритема.

З боку органів зору:

- частота невідома: порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія, тимчасова нечіткість зору, нейропатія зорового нерва / неврит.

З боку органів слуху і лабіринту:

- частота невідома: порушення слуху / втрата слуху (включно із нейросенсорною), дзвін у вухах.

З боку серця:

- рідко: зміни ЕКГ.

З боку судин:

- рідко: тромбофлебіт.

З боку психіки:

- частота невідома: пригнічений настрій, психотичні реакції зі сплутаністю свідомості та галюцинаціями.

З боку крові та лімфатичної системи:

- рідко: транзиторна нейтропенія;
- частота невідома: агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія.

З боку гепатобіліарної системи:

- рідко: порушення функції печінки;
- дуже рідко: печінкова енцефалопатія, холестатичний гепатит, жовтяниця;
- частота невідома: підвищення рівнів печінкових ферментів (АСТ [аспартатамінотрансфераза], АЛТ [аланінамінотрансфераза], лужна фосфатаза), ураження клітин печінки.

Повідомляли про випадки тяжкої печінкової недостатності, що потребує трансплантації печінки, переважно при застосуванні у комбінації з іншими антибіотиками.

У пацієнтів із синдромом Коккейна були зареєстровані випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, зокрема летальні випадки з дуже швидким перебігом, на тлі системного застосування метронідазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини:

- частота невідома: міалгія, артралгія.

З боку статевих органів та молочних залоз:

- рідко: гінекомастія.

При виникненні тяжких побічних ефектів лікування слід припинити.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при

застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у скляному флаконі в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.