

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

Ефлоран

(Efloran®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* метронідазол;

100 мл розчину (1 флакон) містить 500 мг метронідазолу;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, майже безбарвний або злегка жовтуватий розчин, практично без видимих включень.

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Метронідазол – синтетичний антимикробний 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, після цього цитотоксичні метаболіти метронідазолу розпадаються до нетоксичних неактивних метаболітів.

#### *Фармакокінетика.*

##### Абсорбція

Максимальна концентрація в 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 в сироватці крові. З білками плазми зв'язується лише незначна кількість – не більше 20 %.

##### Метаболізм

Метронідазол перетворюється головним чином в 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 з нирковою недостатністю метаболіти можуть накопичуватись.

##### 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.**

Лікування та профілактика інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до метронідазолу (в основному анаеробними бактеріями).

Лікування назначають у разі:

– інфекцій центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);

- інфекцій легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардиту;
- інфекцій шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини, включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини;
- гінекологічних інфекцій (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт);
- інфекцій ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента);
- інфекцій кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);
- газової гангрени;
- септицемії з тромбофлебітом.

При змішаних аеробних та анаеробних інфекціях додатково до метронідазолу слід застосовувати відповідні антибіотики для лікування аеробних інфекцій.

Перед операціями з високим ризиком анаеробних інфекцій (перед гінекологічними та інтраабдомінальними операціями) завжди показане профілактичне застосування метронідазолу.

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

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до метронідазолу, інших препаратів з подібною хімічною будовою (нітроїмідазоли) чи до будь-якого іншого компонента препарату.

Не рекомендується застосовувати препарат у комбінації з дисульфірамом або алкоголем.

Вагітність.

Період годування груддю.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### *Алкоголь*

Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв через можливість розвитку побічних реакцій, таких як почервоніння, тахікардія, запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект).

#### *Аміодарон*

При одночасному застосуванні метронідазолу й аміодарону повідомлялося про подовження інтервалу QT і *torsade de pointes*. При застосуванні аміодарону у комбінації з метронідазолом може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на ЕКГ. Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, слід порадити звернутися до лікаря при появі симптомів, що можуть вказувати на *torsade de pointes*, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості.

#### *Барбітурати*

Фенобарбітал може посилювати печінковий метаболізм метронідазолу, знижуючи період його напіввиведення з плазми до 3 годин.

#### *Бусульфан*

Одночасне застосування метронідазолу може значно підвищувати плазмову концентрацію бусульфану. Механізм їх взаємодії не описаний. Через потенційний ризик тяжкої токсичності і смерті, пов'язаний зі зростанням плазмових рівнів бусульфану, слід уникати його одночасного застосування з метронідазолом.

#### *Карбамазепін*

Метронідазол може пригнічувати метаболізм карбамазепіну і внаслідок цього підвищувати його плазмові концентрації.

#### *Циметидин*

Одночасне застосування циметидину в окремих випадках може зменшувати виведення метронідазолу і, відповідно, призводити до зростання концентрацій останнього у сироватці.

#### *Контрацептиви*

Деякі антибіотики в окремих випадках можуть знижувати ефективність пероральних контрацептивів, впливаючи на бактеріальний гідроліз стероїдних кон'югатів у кишечнику і таким чином знижуючи повторне всмоктування некон'югованих стероїдів, внаслідок чого плазмові рівні активних стероїдів знижуються. Ця незвична взаємодія може відмічатися у жінок з високим рівнем виділення стероїдних

кон'югатів з жовчю. Відомі випадки неефективності пероральних контрацептивів були пов'язані із застосуванням різних антибіотиків, включаючи ампіцилін, амоксицилін, тетрацикліни, а також метронідазол.

#### *Похідні кумарину*

Однчасне застосування метронідазолу може посилювати антикоагулянтний ефект похідних кумарину і підвищувати ризик кровотечі внаслідок зниження деградації у печінці. Може бути необхідна корекція дози антикоагулянтів.

*Пероральна терапія антикоагулянтами:* посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їхнього метаболізму у печінці. Необхідно частіше здійснювати нагляд за рівнями МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

*Особливі проблеми стосовно МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення).*

Агато випадків підвищення активності пероральних антикоагулянтів спостерігалось у пацієнтів, що лікувались антибіотиками. Факторами ризику можуть бути інфекційні, запальні захворювання та загальний стан здоров'я. Важко визначити роль інфекційної патології та її лікування у частоті МНС. Однак деякі види антибактеріальних засобів потребують особливої уваги. Це стосується фторхінолонів, макролідів, циклінів, котримазолу та деяких цефалоспоринів.

#### *Циклоспорин*

При одночасному лікуванні циклоспорином і метронідазолом існує ризик зростання сироваткових концентрацій циклоспоринолу. Необхідний частий моніторинг рівнів циклоспоринолу і креатиніну.

#### *Дисульфірам*

Однчасне застосування дисульфіраму може спричинити сплутаність свідомості або навіть психотичні реакції. Комбінації цих препаратів необхідно уникати.

#### *Фторурацил*

Метронідазол пригнічує метаболізм фторурацилу при їх одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фторурацилу зростають.

#### *Літій*

При одночасному застосуванні метронідазолу із солями літію слід дотримуватись обережності, оскільки під час терапії метронідазолом спостерігалися підвищені сироваткові концентрації літію.

#### *Мікофенолату мофетил*

Речовини, що змінюють шлунково-кишкову флору (наприклад, антибіотики), можуть знижувати оральну біодоступність препаратів мікофенолової кислоти. Під час терапії протиінфекційними засобами рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг для виявлення зменшення імуносупресивного ефекту мікофенолової кислоти.

#### *Фенітоїн*

Метронідазол інгібує метаболізм фенітоїну при одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фенітоїну знижуються. З іншого боку, ефективність метронідазолу знижується при одночасному застосуванні з фенітоїном.

#### *Такролімус*

Однчасне застосування метронідазолу може призводити до зростання концентрації такролімусу у крові. Ймовірний механізм пригнічення печінкового метаболізму такролімусу проходить за допомогою СYP3A4. Слід часто перевіряти рівні такролімусу у крові та функцію нирок і відповідно коригувати дозування, особливо після початку відміни терапії метронідазолом пацієнтам, стабілізованим на режимі прийому такролімусу.

*Пероральна терапія антикоагулянтами:* посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їх метаболізму у печінці. Необхідно частіше здійснювати нагляд за рівнями МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

*Особливі проблеми стосовно МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення).*

Багато випадків підвищення активності пероральних антикоагулянтів спостерігалось у пацієнтів, що лікувались антибіотиками. Факторами ризику можуть бути інфекційні, запальні захворювання та загальний стан здоров'я. Важко визначити роль інфекційної патології та її лікування у частоті МНС. Однак деякі види антибактеріальних засобів потребують особливої уваги. Це стосується фторхінолонів, макролідів, циклінів, котримазолу та деяких цефалоспоринів.

*Вплив на параклінічні тести.*

Слід пам'ятати, що метронідазол здатен іммобілізувати трепонеми, що може призводити до хибнопозитивного тесту Нельсона.

### **Особливості застосування.**

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), метронідазол слід застосовувати лише у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційну небезпеку. Оскільки метронідазол, головним чином, перетворюється в печінці, кліренс метронідазолу може зменшитися у пацієнтів з порушенням функції печінки. Значне накопичення метронідазолу може спостерігатися у пацієнтів з печінковою енцефалопатією. Внаслідок зростання концентрації метронідазолу в плазмі крові, можуть посилюватися симптоми енцефалопатії. За необхідності добу дозу можна зменшити до 1/3 та приймати один раз на добу.

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 слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями кісткового мозку або центральної нервової системи, а також пацієнтам літнього віку.

Якщо в анамнезі є гематологічні розлади або у разі лікування великими дозами метронідазолу та/або довготривалому застосуванні рекомендується регулярно проводити моніторинг кількості лейкоцитів. Якщо розвивається лейкопенія, важливо ретельно зіставити очікувану користь від продовження лікування та можливий ризик. У разі тривалого лікування слід спостерігати за появою розвитку побічних ефектів, таких як центральна та периферична нейропатії (парестезії, атаксія, запаморочення або конвульсивний криз).

Пацієнтам з порфірією не рекомендується застосовувати метронідазол.

Необхідно припинити лікування препаратом, якщо виникає атаксія, запаморочення або сплутаність свідомості.

Важливо пам'ятати про можливий ризик погіршення неврологічного статусу у пацієнтів із тяжкими, хронічними або активними розладами центральної або периферичної нервової системи.

Метронідазол неефективний проти аеробних та факультативних анаеробних мікроорганізмів.

При тривалому лікуванні (більш ніж 10 днів) слід провести аналіз крові та печінкові проби.

Після лікування *Trichomonas vaginalis* можливість гонококової інфекції залишається.

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

Метронідазол може призводити до хибнонегативних результатів рівня аспартатамінотрансферази у сироватці крові.

Протягом курсу лікування метронідазолом і не менше 3 днів після його закінчення пацієнти не повинні вживати спиртних напоїв через можливу появу реакцій, подібних до синдрому при застосуванні антабусу (запаморочення, блювання).

Оскільки повідомлялось про канцерогенність метронідазолу, довготривале застосування препарату не рекомендується.

*Особливі застереження щодо деяких компонентів Ефлорану.*

Пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим споживанням натрію, слід враховувати, що в одній дозі препарату міститься 276,61 мг натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування препарату протипоказане при вагітності.

Слід припинити годування груддю на час лікування препаратом.

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

Дозу метронідазолу корегують відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування, його віку і маси тіла, а також типу і тяжкості захворювання.

Слід дотримуватися нижчезазначених рекомендацій при дозуванні.

#### *Дорослі і діти віком від 12 років*

Звичайна доза становить 500 мг кожні 8 годин. За наявності медичних показань на початку лікування можна призначити навантажувальну дозу 15 мг/кг маси тіла.

#### *Діти віком від 2 до 12 років*

Кожні 8 годин по 7-10 мг метронідазолу/кг маси тіла, що відповідає добовій дозі 20-30 мг метронідазолу/кг маси тіла.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Немає потреби у зниженні дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Оскільки при тяжкій печінковій недостатності період напіввиведення метронідазолу з сироватки подовжується, а плазмовий кліренс затримується, таким пацієнтам необхідні нижчі дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Тривалість лікування*

Тривалість лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків 7 днів лікування достатньо для більшості пацієнтів. За наявності клінічних показань лікування можна бути продовжити (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Перед- і післяопераційна профілактика інфекцій*

#### Дорослі і діти віком від 11 років

500 мг, введення закінчують приблизно за годину до операції. Дозу вводять повторно через 8 і 16 годин.

#### Діти віком від 2 до 11 років

15 мг/кг маси тіла, введення закінчують приблизно за годину до операції, потім по 7,5 мг/кг маси тіла через 8 і 16 годин.

#### Спосіб введення

Застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Слід вводити вміст одного флакона внутрішньовенно повільно, тобто максимум 100 мл протягом щонайменше 20 хвилин, але зазвичай протягом однієї години.

Не слід розводити Ефлоран, розчин для інфузій, будь-якими розчинами для розведення, не слід додавати жодних інших препаратів.

Антибіотики, що призначаються одночасно, слід вводити окремо.

#### *Діти.*

Застосовують дітям віком від 2 років за показаннями.

### ***Передозування.***

*Симптоми:* нудота, блювання та запаморочення, у більш тяжких випадках — атаксія, парестезія та судоми.

*Лікування* симптоматичне. Специфічного антидоту немає. Метронідазол та його метаболіти швидко виводяться шляхом гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Небажані ефекти в основному пов'язані з тривалим застосуванням високих доз. Найчастіше спостерігаються нудота, зміна смакових відчуттів.

Лікарям, що розглядають можливість застосування метронідазолу для лікування хронічних захворювань понад рекомендований термін застосування, слід брати до уваги ризик виникнення периферичної нейропатії.

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

*З боку імунної системи:* анафілаксія, ангіоневротичний набряк, тривала гіперемія, фебрильні прояви, виняткові випадки анафілактичного шоку, реакції гіперчутливості, реакція Херксхеймера.

*З боку обміну речовин:* анорексія.

*З боку психіки:* психотичні розлади, у тому числі сплутаність свідомості, галюцинації.

*З боку нервової системи:* пригнічений настрій, оборотна енцефалопатія (сплутаність свідомості, гарячка, головний біль, галюцинації, параліч, світлочутливість, порушення зору та рухливості, ригідність потиличних м'язів) та підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які минають після відміни препарату; запаморочення, сонливість або безсоння, судоми, головний біль.

Протягом інтенсивної та/або підтримуючої терапії метронідазолом може виникати периферична сенсорна нейропатія або транзиторні епілептичні напади. У більшості випадків нейропатія зникає після припинення лікування або ж після зменшення дози.

*З боку органів зору:* розлади зору, диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни кольорового зору, невропаія зорового нерва/неврит.

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* порушення відчуття смаку, мукозит слизової оболонки ротової порожнини, обкладений язик, стоматит, знебарвлення язика, «волохатий язик», наприклад, через надмірний розвиток фунгальної флори, відчуття сухості у роті, нудота, блювання, діарея, шлунково-кишкові порушення, біль в епігастрії.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* оборотний панкреатит, порушення функціональних проб печінки, холестатичний гепатит, жовтяниця, змішаний гепатит та ураження клітин печінки, випадки печінкової недостатності, які вимагали трансплантації печінки, у пацієнтів, що лікувалися метронідазолом у комбінації з іншими антибіотиками.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* алергічні шкірні реакції, включаючи свербіж, кропив'янка, висипи, пустуральний висип, свербіж, мультиформна еритема.

*З боку кістково-м'язової та сполучної тканини:* міалгія, артралгія.

*З боку сечовидільної системи:* темний або червоно-коричневий колір сечі (через метаболіти метронідазолу).

*З боку серця:* зміни ЕКГ.

*З боку судин:* тромбофлебіт.

*З боку статевих органів та молочних залоз:* гінекомастія, відчуття печіння в уретрі або вагіні.

*Інфекції та інвазії:* кандидоз ротової порожнини та вагінальний кандидоз, асептичний менінгіт.

При виникненні тяжких побічних ефектів лікування слід припинити.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 100 мл розчину для інфузій у 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'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/  
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.