

1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Efloran – Ефлоран таблети 400 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 400 mg метронидазол.

Екципиенс: лактоза (86,45 mg).

За целосна листа на екципиенси, видете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите се бели до бледо жолтеникави по боја, округли, благо биконвексни и обележани со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се дели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на анаеробни бактериски инфекции (гинеколошки и абдоминални инфекции, инфекции на централниот нервен систем, бактеремија, сепса, ендокардитис, инфекции на коските, зглобовите, кожата и меките ткива, периодонтални и респираторни инфекции) предизвикани од *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и други анаероби осетливи на метронидазол.
- Терапија на ентероколитис предизвикан од бактеријата *Clostridium difficile*.
- Терапија на бактериска вагиноза.
- Профилакса пред гастроинтестинални и гинеколошки хируршки зафати.
- Ерадикација на бактеријата *Helicobacter pylori*.
- Терапија на интестинални и екстраинтестинални форми на амебијаза и инфекции со микроорганизмите *Giardia lamblia* и *Trichomonas vaginalis*.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапија на анаеробни инфекции

Вообичаено третманот се започнува со блага интермитентна или континуирана интравенска инфузија. Колку што е можно поскоро, треба да се продолжи со таблетарна форма. Вообичаена орална доза за *возрасни* е 400 mg, 3 пати дневно. Терапијата трае 7 дена. Доколку е неопходно и во зависност од индикацијата, може да трае и подолго. Дозата кај *деца* на возраст под 12 години е 7.5 mg/kg телесна тежина, 3 пати дневно.

За третман на *ентероколитис предизвикан од бактеријата Clostridium difficile*, се препорачува орална администрација на 400 mg, 3 пати дневно во период од 10 дена.



1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Бактериски вагинитис се третира со единечна доза од 2 g или пак со доза од 400 mg, земена два пати дневно во времетраење од 7 дена. Истовремен третман на партнерот не е потребен.

За **ерадикација на *Helicobacter pylori***, пациентот треба да земе 400 mg, два пати дневно во времетраење од 7 дена, во комбинација со другите препишани лекови.

Трихомонијаза се третира со единечна доза од 2 g или со делење на единечната доза од 2 g метронидазол на два пати: 2 таблети наутро и 3 таблети навечер. Потребен е истовремен третман и на партнерот.

Ламблијаза кај **возрасни** се третира со 400 mg, земен два пати дневно во период од 5 дена; на **децата** треба да им се даде дневна доза од 25 до 35 mg kg/телесна тежина, во две поделени дози и времетраење од 5 дена.

Интестиналните форми на амебијаза кај **возрасни** се третираат со дози од 800 mg метронидазол администриран на секои 8 часа, во времетраење од 5 дена; на **децата** треба да им се даде од 35 до 50 mg метронидазол kg/телесна тежина во 3 поделени дози и времетраење од 5 дена. **Црнодробните абсцеси и други екстраинтестинални форми на амебијаза** се третираат со истата доза од 7 до 10 дена.

При **улцерозен гингивитис**, **возрасните** треба да земат 200 mg (½ таблета), 3 пати на ден и третманот треба да трае од 3 до 5 дена.

Постара популација

Се советува да се биде претпазлив особено при повисоки дози. Не се достапни информации за модификација на дозата.

Ренално нарушување

Прилагодување на дозата не е неопходно кај пациенти со ренално нарушување.

Метронидазол се отстранува со хемодијализа и треба да се администрира откако процедурата ќе заврши.

Сериозно хепатално нарушување

Кај пациенти со сериозно хепатално нарушување неопходно е намалување на дозата со следење на нивото во серумот.

Начин на администрација

Перорална употреба.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на метронидазол или на други лекови со слична хемиска структура (нитроимидазоли) или пак на некоја од помошните состојки.

Првиот триместер од бременоста.

Доење.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Заболување на црниот дроб

Метронидазо генерално се метаболизира преку хепатална оксидација. Кај пациентите со тешки оштетувања на црниот дроб, метронидазолот треба претпазливо да се дава, бидејќи забавениот метаболизам доведува до зголемени концентрации на метронидазолот и неговите метаболити во серумот. Високите концентрации во плазмата на метронидазол може да придонесат за симптоми на енцефалопатија. Затоа метронидазол треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со хепатална енцефалопатија. Дневната доза треба да се намали на една третина и може да се администрира еднаш дневно.

1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пријавени се случаи на сериозна хепатотоксичност/акутна хепатална слабост, вклучително случаи со фатален исход со многу брзо започнување по започнување на терапија кај пациенти со Кокејнов синдром при употреба на производи кои содржат метронидазол за системска употреба. Кај оваа популација, метронидазол не треба да се употребува освен доколку бенефитот го надминува ризикот и доколку нема алтернативен третман. Непосредно пред започнување на терапија мора да се извршат целосни испитувања за функцијата на црниот дроб, и потоа на крај на терапијата кога функцијата на црниот дроб ќе се врати во нормални граници, или додека не се достигнат вредностите на базната линија. Доколку тестот за функцијата на црниот дроб станат значително покачени за време на терапијата, терапијата со лекот треба да се прекине.

Пациенти со Кокејнов синдром треба да се советуваат веднаш да пријават било какви симптоми на потенцијално оштетување на црниот дроб на нивниот лекар и да прекинат да го земаат лекот метронидазол (погледнете во точка 4.8).

Ренално нарушување

Полу-живот на елиминација на метронидазол останува непроменет при присуство на ренална слабост. Затоа нема потреба од прилагодување на дозирањето на метронидазол. Вакви пациенти сепак ги задржуваат метаболитите на метронидазол. Клиничкото значење на ова моментално не е познато.

Кај пациенти кои се на хемодијализа метронидазол и метаболитите ефикасно се отстрануваат за во период од осум часови на дијализа. Затоа метронидазол треба повторно да се ре-администрира веднаш по хемодијализа.

Не е потребно рутинско прилагодување на дозирањето на метронидазол кај пациенти со ренална слабост кои се на интермитентна перитонеална дијализа (IDP) или континуирана амбулаторна перитонеална дијализа (CAPD).

Нарушувања на централен нервен систем

Потребна е голема претпазливост при администрација на метронидазол кај пациенти со оштетување на коскената срж и активно или хронично сериозно нарушување на периферниот или на централниот нервен систем, поради можност за ризик за невролошко влошување како и кај постари пациенти.

Следење

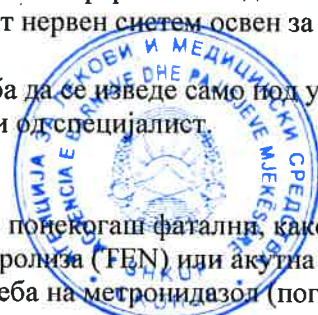
При продолжена терапија со метронидазол (повеќе од 10 дена), треба да се следи бројот на крвни клетки и црнодробната функција. Доколку е потребна пролонгирана терапија, лекарот треба да има во предвид за можноста на појава на периферна невропатија или леукопенија. Двете дејства се вообичаено реверзибилни. Препорачливо е хематолошките тестови да се изведуваат регуларно и пациентите да се следат за несакани дејства за несакани дејства, како што се периферна или централна неуропатија (како што е парестезија, атакса, зашеметеност, конвулзивни напади).

Режими со високо дозирање се асоцирани со транзиторни епилептиформни напади. Потребно е внимание кај пациенти со активно заболување на централниот нервен систем освен за абцес на мозокот.

Интензивна или пролонгирана терапија со метронидазол треба да се изведе само под услови на блиско следење за клинички и биолошки дејства и под насоки од специјалист.

Реакции на кожата

Пријавени се случаи на сериозни булозни реакции на кожата, понекогаш фатални, како што се Стивенс-Джонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) при употреба на метронидазол (погледнете во точка 4.8). Повеќето пријавени случаи на SJS настанаа во период од 7 недели по започнување на терапијата со метронидазол. Пациентите треба да се советуваат и да се следат внимателно за знаци и симптоми на реакциите на кожата. Доколку симптоми на SJS, TEN или



1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

AGEP (на пр. симптоми слични на грип, прогресивен исип на кожата секогаш со блистери или мукозни лезии) се присутни, терапијата мора веднаш да се прекине (погледнете во 4.8 Несакани дејства).

Алкохол

За време на третманот и барем три дена по третманот со метронидазол, пациентите не смеат да пијат алкохолни пијалоци бидејќи може да дојде до реакција слична на *Antabuse* синдром.

Бидејќи во литературата може да се најдат податоци за можно карциногено дејство на активната состојка на лекот, не се препорачува долготрајна терапија со метронидазол. Пациентите треба да бидат предупредени дека метронидазол може да ја потемни урината.

Употребата на метронидазол треба исто така да се избегнува кај пациенти со порфирија.

Посебни информации за некои од состојките

Таблетите Ефлоран содржат лактоза. Пациентите кои имаат ретки херидитарни проблеми на галактозна интолеранција, Lарр лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорбција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Алкохол

Пациентите треба да се советуваат да не земаат алкохол за време на терапијата со метронидазол и во период од најмалку 3 дена потоа затоа што постои можност за појава на реакција слична како од дисулфам (*antabuse* дејство) (црвенило, повраќање, тахикардија).

Варфарин и други кумарински антикоагуланси

Метронидазолот го потенцира дејството на варфарин и другите кумарински антикоагуланси. Според тоа, при истовремен третман, дозите на овие лекови треба соодветно да се намалат. Потребно е да се следи протромбинското време. Нема интеракција со хепарин.

Фенитоин и барбитурати

Фенитоинот и барбитуратите ја намалуваат ефикасноста на метронидазол, а во исто време може и да се зголеми ефикасноста на фенитоинот и барбитуратите. Кога метронидазолот и литиумот се употребуваат истовремено, се зголемува невротоксичноста на литиумот.

Литиум

Пријавена е задршка на литиум и се забележува со зголемено ниво на литиум во плазмата, пропратено со доказ за можно ренално оштетување кое е пријавено кај пациенти кои се третирани симултано со литиум и метронидазол. Нивото на литиум во плазмата може да се зголеми со метронидазол. Терапијата со литиум треба да постепено да се намалува или да се прекине пред администрација на метронидазол. Плазма концентрацијата на литиум, креатинин и електролити треба да се следи кај пациенти кои се на терапија со литиум додека земаат и метронидазол.

Флуороурацил

Метронидазол го намалува клиренсот на 5 флуороурацил и затоа може да доведе до зголемена токсичност на 5 флуороурацил.

Циметидин

Циметидинот го продолжува биолошкиот полу-живот на метронидазол.

Дисулфирам

1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Истовремената терапија со метронидазол и дисулфирам предизвикува акутни психози, па поради тоа не е дозволена. Пациентите не треба да земаат метронидазол до две недели по завршетокот на третманот со дисулфирам.

Циклоспорин

Ризик за покачување на нивото на циклоспорин во серумот. Нивото на циклоспорин во серумот и на креатинин во серумот треба внимателно да се следат кога е неопходна ко-администрација.

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Бременост

Овој лек е контраиндициран за време на првиот триместер од бременоста. Подоцна, може да се употребува само кога користа за мајката го надминува ризикот за фетусот.

Доење

Доењето треба да се прекине за време на терапијата со метронидазол.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Ефлоран може да има благо или умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Може да предизвика поспаност, несвестица, конфузија, халуцинации, конвулзии, транзиторни нарушувања на видот и тоа има влијание врз психофизичката изведба, особено ако за време на терапијата се конзумира алкохол.

Во случај да се јават овие симптоми, пациентот не треба да вози или да ракува со машини. Лекарите и фармацевтите треба за тоа да ги информираат своите пациенти.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се јават за време на терапијата со лекот Ефлоран се класифицирани во следниве групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),
- многу ретки ($< 1/10\ 000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Фреквенција на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

Инфекции и инфестации

- помалку чести: орална и вагинална кандидијаза

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- ретки: транзиторна неутропенија
- непознати: агранулоцитоза, тромбоцитопенија, панцитопенија, леукопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

- ретки: хиперсензитивни реакции (исип, уртикарија, анафилактички реакции, ангиоедем) Херксхеимерова реакција

Психијатриски нарушувања:



1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- непознати: депресивно расположение, психички нарушувања, вклучително збунетост и халуцинации

Нарушувања на нервниот систем

- помалку чести: главоболка, несвестица, вртоглавица, зголемена телесна температура, чувство на сува уста;
- ретки: периферна невропатија.
- непознати: збунетост и субакутен церебелен синдром (на пр. атакса, дисартија, гихт, нистагмус и тремор) кои може да се вратат во нормала со прекин на терапијата на лекот. Транзиторен епилептиформен напад, асептичен менингитис.

Доколку се јават несакани дејства на ЦНС, на пример: конвулзии, дезориентираност, агитација, атаксија и слично, пациентот треба веднаш да престане со земање на лекот и да се посветува со лекарот.

Нарушувања на очите:

- непознати: нарушен вид како што е диплопија и миопија, заматен вид, кои во најголем број случаи се транзиторни, оптичка неуропатија/неуритис.

Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт

- непознати: нарушен слух/губење на слухот (вклучително сензорно неурален), тинитис

Кардијални нарушувања

- ретки: ECG промени

Васкуларни нарушувања

- ретки: тромбофлебитис.

Гастроинтестинални нарушувања

- ретки: гадење, абдоминална болка, метален вкус, анорексија;
- многу ретки: повраќање, дијареа, панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

- ретки: хепатално нарушување.
- многу ретки: холестатски или мешан хепатитис и жолтица
- непознати: зголемување на хепаталните ензими (AST, ALT, алкална фосфатаза), хепатоцелуларно оштетување на црниот дроб.

Пријавени се случаи на слабост на црниот дроб за кои има потреба од трансплантација на црн дроб кај пациенти кои се на терапија со метронидазол најчесто кога се употребува во комбинација со други антибиотици.

Пријавени се случаи на сериозна иррегуларна хепатотоксичност/акутна слабост на црниот дроб, вклучително и случаи со фатален исход со многу брзо започнување по започнување на системска употреба на метронидазол, кај пациенти со Кокејнов синдром (погледнете во точка 4.4).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- непознати: исип на кожата, пустуларни ерупции, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, пруритус, црвенило, еритема мултиформе, Стивенс-Џонсонов синдром или токсична епидермална некролиза, фиксни ерупции од лекот

Мускулноскелетни нарушувања, нарушувања на сврзното ткиво и на коските:

1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- непознати: мијалгија, артралгија.

Ренални и уринарни нарушувања

- ретки: темна или црвено-кафено обоена урина, чувство на печење во уретрата или вагината

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

- ретки: гинекомастија.

Во случај да се јават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Предозирањето главно предизвикува гадење, повраќање и несвестица, атакса и блага форма на дезориентација а кај потешки случаи и атаксија, парестезии и конвулзии. Не постои специфичен антидот. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Деривати на нитроимидазол; АТС код: P01AB01.

Метронидазолот е синтетски антиминокробен препарат од групата на нитроимидазоли кој е активен главно против анаеробни микроорганизми – грам-негативни и грам-позитивни бактерии. Исто така, се кориси и за лекување на некои паразитни инфекции; има силно изразено трихомонацидно и ламблицидно дејство.

Метронидазолот дејствува во неколку чекори: навлегува во бактериската клетка каде 5-нитро групата на метронидазолот се редуцира и на тој начин се трансформира во активни метаболити со краток живот или слободни радикали со инхибиторен или летален ефект врз бактериската DNA и други макромолекули. Тогаш цитотоксичните метаболити се распаѓаат во нетоксични и неактивни крајни метаболити.

5.2 Фармакокинетика

Апсорбција

По орална администрација, метронидазол брзо и скоро комплетно се апсорбира. Максималните концентрации во серумот се слични по интравенска и орална администрација. Неговата биорасположивост се движи од 90 до 100%. Биолошкиот полу-живот на активната состојка изнесува 8 часа.

Дистрибуција

Активната состојка поминува во сите ткива, органи и телесни течности бидејќи има висок волумен на дистрибуција кој достигнува до 80% од телесната тежина. По 4 до 6 часа,



1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

концентрацијата на метронидазол во ткивата и течноста е 80 до 90% од серумската концентрација.

Слабо се врзува со плазматските протеини, едвај до 20%.

Метаболизам

Метронидазол се метаболизира примарно во црниот дроб. Главно се создаваат оксидативни метаболити и тие најмногу се елиминираат во урината како конјугати со глукоронска киселина (глукорониди).

Пре-системскиот метаболизам на активната супстанција е занемарлив. Метаболизмот е поспор кај пациентите со заболувања на црниот дроб. Кај пациенти со бубрежна слабост, може да дојде до акумулација на метаболитите.

Елиминација

Неметаболизираниот метронидазол се елиминира главно во урината. Метаболитите кои се создаваат за време на метаболизмот на метронидазол во црниот дроб исто така се елиминираат преку урината во облик на глукорониди.

6% до 15% од администрираната доза се елиминира во фецесот.

Метронидазолот и неговите метаболити брзо се елиминираат со помош на хемодијализа.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Токсиколошките студии покажаа ниска акутна токсичност на метронидазолот кај лабораториски животни. По орална администрација на активната супстанција, LD₅₀ вредностите надминаа 3000 mg/kg телесна тежина кај глвци и стаорци. По интравенска администрација, LD₅₀ вредностите беа повеќе од 100 mg/kg телесна тежина кај глвци и повеќе од 250 mg/kg телесна тежина кај стаорци.

Токсиколошките студии покажаа разлики помеѓу различни видови на лабораториски животни по продолжена администрација. Беше утврдено дека гастроинтестиналниот тракт и нервниот систем се целните места на токсичното дејство.

Метронидазолот предизвикува реверзибилна инхибиција на сперматогенезата, но нема тератогено или фетотоксично дејство.

Метронидазолот покажа мутагена активност во неколку *in vitro* студии, но тоа не беше потврдено и во *in vivo* студиите. Во литературата, карциногеното дејство на метронидазол се разликува кај различни видови на лабораториски животни. Се смета дека мутагеното дејство на метронидазолот се јавува како резултат на формирањето на активниот метаболит кој делува врз DNA.

Ефекти при не-клиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно ја надминуваат максималната хумана доза, што укажува на мало значење за клиничката пракса.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Пченкарен скроб
Повидон
Магнезиум стеарат (E572)
Талк
Натриум скроб гликолат (тип А)

6.2 Инкомпатибилности



1.3.1	Metronidazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Шише, памук, пластично капаче: 10 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул.Христо Татарчев-1, број 101,1000 Скопје, Република Северна Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-10316/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30.08.1995

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

