КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИНА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефлоран 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Efloran 500 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки100 ml от разтвора (1 флакон) съдържа 500 mg метронидазол *(metronidazole).*
Всеки 1 ml от разтвора съдържа 5 mg метронидазол *(metronidazole)*.

Помощни вещества с известно действие:
12 mmol (276,61 mg) натрий/100 ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Инфузионният разтвор е бистър, почти безцветен до бледо жълт разтвор без видими механични очиствания.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Метронидазол е показан при възрастни и деца за следните показания:
- Лечение на анаеробни бактериални инфекции (гинекологични и абдоминални инфекции, инфекции на централната нервна система, бактериемия, сепсис, ендокардит, инфекции на костите, ставите, кожата и меките тъкани, периодонтални и респираторни инфекции), причинени от *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и други чувствителни на метронидазол анаероби.
- Лечение на ентероколит, предизвикан от *Clostridium difficile*.
- Профилактика преди хирургични операции върху органите на храносмилателната и репродуктивната системи.

Официалните оказания за правилната употреба на антибактериални агенти трябва да се имат предвид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лечение на анаеробни инфекции
Дозата за *възрастни* е 500 mg през 8 часа в бавна интравенозна инфузия или 400 mg перорално 3 пъти дневно. Лечението продължава 7 дни, но може да бъде продължено при нужда в зависимост от показанието.

Профилактика преди хирургични операции върху органите на храносмилателната и репродуктивната системи
По време на въвеждане в анестезия преди хирургическа манипулация на *възрастни* се прилага

еднократна доза от 500 mg в бавна интравенозна инфузия. Дозата може да се повтори 3 пъти. По правило, предоперативната профилактика не трябва да продължава повече от 24 часа.

Урогенитална трихомониаза
Възрастни и юноши: 2 000 mg като еднократна доза или 200 mg 3 пъти дневно в продължение на 7 дни или 400 mg два пъти дневно в продължение на 5-7 дни.

Гиардиаза
Възрастни и юноши на възраст над 10 години: 2 000 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни, или 400 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни, или 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 до 10 дни.

Амебиаза
Възрастни и юноши на възраст над 10 години: 400 mg до 800 mg 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни.

Педиатрична популация

Лечение на анаеробни инфекции
Деца на възраст над 8 седмици до 12 години: Обичайната дневна доза е 20-30 mg/kg/ден като еднократна дневна доза или разделена на 7,5 mg/kg на всеки 8 часа. Дневната доза може да бъде увеличена до 40 mg/kg, в зависимост от тежестта на инфекцията. Продължителността на лечението обикновено е 7 дни.

Деца на възраст под 8 седмици: 15 mg/kg като еднократна дневна доза или разделена на 7,5 mg/kg на всеки 12 часа.
При новородени с гестационна възраст <40 седмици, може да настъпи натрупване на метронидазол през първата седмица от живота, поради което концентрациите на метронидазол в серума трябва да се мониторират след няколко дни на лечение.

Профилактика срещу следоперативни инфекции, причинени от анаеробни бактерии
Деца на възраст под 12 години: 20-30 mg/kg като еднократна доза, дадена 1-2 часа преди операцията.
Новородени с гестационна възраст <40 седмици: 10 mg/kg телесно тегло като еднократна доза преди операцията.

Урогенитална трихомониаза
Деца на възраст под 10 години: 40 mg/kg перорално като еднократна дневна доза или 15-30 mg/kg/ден, разделени на 2-3 приложения, в продължение на 7 дни; да не се надвишава приложение от 2 000 mg/доза.

Гиардиаза
Деца на възраст от 7 до 10 години: 1 000 mg еднократно дневно в продължение на 3 дни
Деца на възраст от 3 до 7 години: 600 до 800 mg еднократно дневно в продължение на 3 дни
Деца на възраст от 1 до 3 години: 500 mg еднократно дневно в продължение на 3 дни

Алтернативно, изразено в mg на kg телесно тегло:
15-40 mg/kg/ден, разделени на 2-3 дози.

Амебиаза:
Деца на възраст от 7 до 10 години: 200 mg до 400 mg 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни
Деца на възраст от 3 до 7 години: 100 mg до 200 mg 4 пъти дневно в продължение на 5-10 дни
Деца на възраст от 1 до 3 години: 100 mg до 200 mg 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни

Алтернативно, изразено в mg на kg телесно тегло
35-50 mg/kg/ден, разделени в 3 дози в продължение на 5 до 10 дни, да не се надвишава

максимална дневна доза от 2 400 mg.

Ерадикиране на Helicobacter pylori при педиатрични пациенти
Като част от комбинирана терапия, 20 mg/kg/ден, да не се надвишава доза от 500 mg два пъти дневно, в продължение на 7-14 дни. Преди започване на терапия трябва да се консултирате с официалните препоръки за терапия.

Старческа възраст
Препоръчва се повишено внимание, особено при високи дози.
Няма налична информация за необходимост от коригиране на дозата.

Бъбречна недостатъчност
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.
Метронидазол се отстранява по време на хемодиализа и трябва да се приложи след приключване на процедурата.

Тежко чернодробно увреждане
При пациенти с тежко чернодробно увреждане е необходимо намаляване на дозата с проследяване на нивото на серума.

Начин на приложение

Лечението обикновено започва с интермитентна или продължителна бавна интравенозна инфузия. При първа възможност лечението трябва да продължи с таблетки.

Предпазни мерки при работа или приложението на лекарствения продукт
Към инфузионния разтвор с метронидазол не трябва да се прибавят други вещества. Освен това, той не трябва да се прилага едновременно с други инфузионни разтвори.

За инструкциите за разреждане на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към метронидазол, други лекарства със сходна химическа структура (нитроимидазоли) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Лекарственият продукт не трябва да се прилага при болни, свръхчувствителни към някоя от другите съставки на лекарството.
Метронидазол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с активни или хронични тежки заболявания на периферната и централната нервна система поради риск от неврологично увреждане.
Приложението на лекарствения продукт през първото тримесечие на бременността е противопоказано; по-късно то може да се прилага само ако ползата за майката надхвърля риска за плода. Кърменето също трябва да се преустанови по време на лечение с метронидазол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане
Метронидазол се метаболизира главно чрез чернодробно окисление. При пациенти с тежко чернодробно увреждане метронидазол трябва да се прилага внимателно, тъй като забавеният метаболизъм води до повишени плазмени концентрации на метронидазол и неговите метаболити. Получените високи плазмени концентрации на метронидазол могат да допринесат за влошаване на симптомите на енцефалопатия. Следователно, метронидазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна енцефалопатия. Дневната доза трябва да бъде намалена до една трета и може да се прилага веднъж дневно.

Докладвани са случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност,

включително и случаи с фатален изход, с много бързо начало след започване на лечението при пациенти със синдром на Cockayne при лечение с продукти, съдържащи метронидазол за системна употреба. В тази група от населението, метронидазол следва да не бъде използван, освен ако ползата не надвишава риска и няма алтернативно лечение. Изследвания на чернодробната функция трябва да се извършва непосредствено преди началото на терапията, през цялото време и след края на лечението, докато функцията на черния дроб е в рамките на нормалните стойности, или докато не бъдат достигнати стойности на изходно ниво. Ако резултатите от тестовете на функциите на черния дроб са значително повишени по време на лечението, приемът на лекарството трябва да се преустанови.
Пациентите със синдром на Cockayne трябва да бъдат посъветвани да съобщават на своя лекар незабавно всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб и да спрат приема на метронидазол (вж. точка 4.8).

Бъбречна недостатъчност
Полу-животът на елиминирането на метронидазол остава непроменен при наличие на бъбречна недостатъчност. Следователно дозата на метронидазол не се нуждае от намаляване. Такива пациенти обаче се задържат метаболитите на метронидазол. Клиничното значение на този факт не е известно към момента.
При пациенти, подложени на хемодиализа, метронидазол и неговите метаболити ефективно се отстраняват по време на осемчасов период на диализа. Следователно, метронидазол трябва да се прилага след хемодиализа.
Не трябва да се прави рутинно коригиране на дозата на метронидазол при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на периодична перитонеална диализа (IDP) или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Нарушения на централната нервна система
Метронидазол трябва да се прилага с изключително внимание на пациенти с увреждане на костния мозък и активно или хронично увреждане на периферната или централната нервна система, поради риск от неврлогично увреждане, и при болни в старческа възраст.

Мониторинг
При продължително лечение с метронидазол (над 10 дни) трябва да се проследяват кръвната картина и чернодробната функция. Ако е необходима продължителна терапия, лекарят трябва да има предвид възможността за възникване на периферна невропатия или левкопения. И двата ефекта обикновено са обратими. Препоръчва се хематологичните изследвания да се провеждат редовно и пациентите да бъдат проследявани за нежелани реакции, като периферна или централна невропатия (като парестезия, атаксия, замаяност, конвулсивни припадъци).
Високите дозови режими са свързани с преходни епилептиформни пристъпи. Необходимо е повишено внимание при пациенти с активно заболяване на централната нервна система, с изключение на мозъчен абсцес.
Интензивната или продължителна терапия с метронидазол трябва да се провежда само при стриктно наблюдение за клинични и биологични ефекти и под ръководство на специалист.

Кожни реакции
Има съобщения за случаи на тежки булозни кожни реакции, понякога фатални, като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с метронидазол (вж. точка 4.8). По-голямата част от съобщените случаи на SJS са настъпили в рамките на 7 седмици от началото на лечението с метронидазол. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се следят внимателно за кожни реакции. Ако са налице симптоми на SJS, TEN или AGEP (например грипоподобни симптоми, прогресиращ кожен обрив, често с мехури или лезии на лигавицата), лечението с метронидазол трябва незабавно да бъде прекратено (вж. точка 4.8).

Алкохол
По време на лечение и най-малко три дни след края на лечението с метронидазол пациентите не трябва да пият алкохол-съдържащи напитки, тъй като може да възникне Antabuse-подобна

реакция.

Тъй като в литературата могат да бъдат открити данни за възможно канцерогенно действие на лекарственото вещество, продължителната употреба на метронидазол не се препоръчва. В някои тестове с клетки без бозайници метронидазол и неговите метаболит са се показали като мутагенни.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че метронидазолът може да предизвика потъмняване на урината.

Ефлоран съдържа натрий
Този лекарствен продукт съдържа 12 mmol (276,61 mg) натрий на доза, които са еквивалентни на 13,83% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Максималната дневна доза на този продукт е еквивалентна на 41,49% от препоръчваната от СЗО максимална дневна доза за натрий.
Ефлоран се счита с високо съдържание на натрий. Това трябва да се вземе предвид особено за пациенти, които са на диета с ниско съдържание на сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алкохол
Пациентите трябва да бъдат съветвани да не приемат алкохол по време на терапията с метронидазол и най-малко 48 часа след приключване на терапията, поради възможността от възникване на дисулфирам-подобна реакция (Antabuse – ефект) (зачервяване, повръщане, тахикардия).

Варфарин и други кумаринови антикоагуланти
Метронидазол потенцира действието на варфарин и на другите кумаринови антикоагуланти и поради това, дозата на тези лекарства трябва да се намали съответно по време на едновременно лечение. Протромбиновото време трябва да се наблюдава. Няма взаимодействие с хепарин.

Фенитоин и барбитурати
Фенитоин и барбитуратите намаляват ефективността на метронидазол; същевременно ефективността на фенитоин и барбитуратите може да е повишена.

Литий
При пациенти, лекувани едновременно с литий и метронидазол, се съобщава за задържане на литий и съответно повишени плазмени нива на литий, придружено с данни за възможно бъбречно увреждане. Плазмените нива на литий могат да бъдат повишени от метронидазол. Лечението с литий трябва да бъде съкратено или преустановено преди прилагане на метронидазол. Плазмената концентрация на литий, креатинин и електролити трябва да се наблюдава при пациенти, лекувани с литий, докато получават метронидазол.

Флуороурацил
Метронидазол намалява клирънса на 5-флуороурацил и следователно може да доведе до повишена токсичност на 5-флуороурацил.

Циметидин
Циметидин удължава биологичния полуживот на метронидазол.

Дисулфирам
Едновременното лечение с метронидазол и дисулфирам е противопоказано поради развитие на остри психози. На пациентите не трябва да се прилага метронидазол в продължение на две седмици след лечение с дисулфирам.

Циклоспорин

Съществува риск от повишаване на серумните нива на циклоспорин. При едновременно приложение на метронидзол и циклоспорин, серумните нива на циклоспорин и креатинин трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Приложението на лекарството е противопоказано през първото тримесечие на бременността, по-късно то може да се прилага само ако ползата за майката надхвърля риска за плода.

Кърмене
Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с метронидазол.

Фертилитет
Няма налични данни за фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефлоран може да повлияе психофизическите способности, способността за шофиране на моторни превозни средства или работа с машини, особено ако се приема едновременно с алкохол. Лекарите и фармацевтите трябва да предупреждават пациентите за това.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100 до <1/10)
- Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
- Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и паразитози				Реакция на Herxheimer, вагинална кандидоза		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Преходна неутропения	Агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцито-пения	Левкопения
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции, повишена телесна температура		Ангиоедем
Психични нарушения				Психични разстройства, включително объркване и халюцинации		Състояние на депресия
Нарушения на нервната система			Главоболие	Периферна невропатия, атаксия,	Енцефало-патия (объркване) и подостър	Дезориентация, възбуда, преходни

				замайване, световъртеж	мозъчен синдром (напр. атаксия, дизартрия, увреждане на походката, нистагъм и тремор), които могат да отзвучат с прекратяване на приема на лекарството	епилепти-формни припадъци, асептичен менингит
Очни нарушения					Нарушения на зрението като диплопия и късогледство, замъглено зрение, които в повечето случаи са преходни	Оптична невропатия/ неврит
Нарушения на ухото и лабиринта						Увреден слух/ загуба на слуха (включително сензоневрално), шум в ушите
Сърдечни нарушения						Електрокар-диографски промени
Стомашно-чревни нарушения		Метален вкус		Гадене, повръщане, диария, анорексия	Панкреатит	Коремна болка
Хепато-билиарни нарушения			Черно-дробно увреж-дане		Увеличаване на чернодробните ензими (AST, ALT, алкална фосфатаза), холестатичен или смесен хепатит и хепатоцелуларно увреждане на черния дроб, жълтеница Има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, изискващи чернодробна трансплантация при пациенти, лекувани с метронидазол,	

					най-вече когато се използват в комбинация с други антибиотични лекарства*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Обрив, уртикария	Гнойни обриви, остра генерализирана екзантемална пустулоза, сърбеж, зачервяване	Еритемна мултиформе, синдром на Steven-Johnson или токсична епидермална некролиза, лекарство-свързан обрив
Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан					Миалгия, артралгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Тъмно или червено-кафяво оцветяване на урината		
Нарушения на възпроизво-дителната система и гърдата						Усещане за парене в пикочния канал или влагалището, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението		локални реакции в мястото на инжекти-ране (тромбо-флебит)				

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца са същите като при възрастни.
* При пациенти със синдром на Cockayne са съобщени случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход с много бързо начало след започване на системна употреба на метронидазол (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Прекомерните дози може да предизвикат предимно гадене, повръщане и замайване, атаксия и лека дезориентация, в по-тежки случаи също и атаксия, парестезии и гърчове.

Поведение
Няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имидазолови производни; АТС код: J01XD01.

Механизъм на действие
Метронидазол е синтетично антимикробно активно вещество от групата на нитроимидазолите, което действа предимно срещу облигатните анаеробни микроорганизми – грам-отрицателни и грам-положителни бактерии. Той лекува също и някои инфекции, причинени от паразити; има силно изразен трихомонациден и ламблиациден ефект.
Метронидазол действа в няколко фази: той навлиза в бактериалната клетка, където се извършва редукция на нитро- групата на метронидазол на 5 място, като по този начин той се превръща в активни метаболити с кратък живот или свободни радикали с инхибиторен или летален ефект върху бактериалната ДНК и други макромолекули. След това цитотоксичните метаболити се разграждат до нетоксични и неактивни крайни метаболити.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Максималните серумни концентрации след интравенозно и перорално приложение са подобни. Бионаличността варира между 90% до 100%. Биологичният полуживот на активното вещество е 8 часа.

Разпределение
Лекарствената съставка навлиза добре във всички тъкани, органи и телесни течности, тъй като тя има голям обем на разпределение, като достига 80% от телесното тегло. След 4 до 6 часа, концентрацията на метронидазол в тъканите и ликвора е 80% до 90% от серумната концентрация.
Той се свързва слабо с плазмените протеини, едва в до 20 %.

Метаболизъм
Метронидазол се метаболизира предимно в черния дроб. Получават се главно оксидативни метаболити и те се екскретират като конюгати с глюкуроновата киселина (глюкурониди), предимно с урината.
Предсистемният метаболизъм на активното вещество е нищожен. Метаболизмът се забавя при пациенти с чернодробно заболяване. При болни с бъбречна недостатъчност метаболитите може да кумулират.

Елиминиране
Неметаболизираният метронидазол се елиминира предимно чрез урината. Метаболитите, получени по време на метаболизма на метронидазол в черния дроб, също се елиминират чрез урината под формата на глюкурониди.
6% до 15% от приложената доза се екскретира с фекалиите.
Метронидазол и метаболитите му бързо се елиминират с хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните данни показват ниска токсичност на метронидазол за експерименталните животни. След перорално приложение на лекарственото вещество стойностите на LD_{50} надхвърлят 3000 mg/kg за мишки и плъхове. След интравенозно приложение стойностите на LD_{50} са над 100 mg/kg за мишки и над 250 mg/kg за плъхове.
Токсикологичните изследвания след продължително приложение показват, че има разлика между отделните видове експериментални животни. Установено е, че стомашно-чревният тракт и нервната система са таргетните места за токсичното действие.
Метронидазол предизвиква обратимо инхибиране на сперматогенезата, но няма тератогенен или фетотоксичен ефект.
Метронидазол е показал мутагенен ефект в няколко проучвания *in vitro*. В проучвания, проведени *in vitro* в клетъчни култури на бозайници и *in vivo* при гризачи, няма натрупани достатъчно доказателства за мутагенен ефект на метронидазол, тъй като някои проучвания съобщават за мутагенни ефекти, а при други резултатите са отрицателни. Според литературата, канцерогенното действие на метронидазол в различните видове експериментални животни се различава. Приема се, че мутагенното действие на метронидазол се дължи на образуването на активен метаболит, който действа върху ДНК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев едетат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия на съхранение. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон, алуминиева запушалка, гумена запушалка.
- един флакон от 100 ml инфузионен разтвор, в индивидуална кутия.
- многодозова опаковка от 10 единични опаковки, съдържащи по един флакон от 100 ml инфузионен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20010037

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.04.1990
Дата на последно подновяване: 19.09.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.