

RUSSIAN	ENGLISH	AZERBAIJAN
<p>Инструкция по применению лекарственного продукта (для пациентов)</p>	<p>The instructions on use of medicinal product (for patients)</p>	<p>Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)</p>
<p>ЗИФЕКС ДУО вагинальные пессарии (маточные кольца) ZIFEX DUO</p>	<p>ZIFEX DUO vaginal pessaries (uterus rings)</p>	<p>ZİFEKS DUO vaginal pessarilər (uşaqlıq halqaları) ZIFEX DUO</p>
<p>Международное непатентованное название: Метронидазол + Клотримазол</p>	<p>International non-proprietary name: Metronidazole + Clotrimazole</p>	<p>Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Metronidazole + Clotrimazole</p>
<p>Состав <i>Активные вещества:</i> 1 пессарий содержит 500 мг метронидазола и 200 мг клотримазола. <i>Вспомогательные вещества:</i> твердый жир.</p>	<p>Composition <i>Active ingredients:</i> 1 pessary contains 500 mg of metronidazole and 200 mg of clotrimazole. <i>Auxiliary substances:</i> hard fat.</p>	<p>Tərkibi <i>Təsiredici maddələr:</i> 1 pessarinin tərkibində 500 mq metronidazol və 200 mq klotrimazol vardır. <i>Köməkçi maddələr:</i> bərk yağ.</p>
<p>Описание Твердые пессарии от белого до желтовато-белого цвета, яйцевидной формы, с маслянистой гладкой поверхностью и однородной консистенцией.</p>	<p>Description White to yellowish-white solid pessaries with ovoid form, unctuous smooth surface and homogeneous appearance of the section.</p>	<p>Təsviri Ağ rəngdən sarımtıl-ağ rəngə kimi, yumurtavari formalı, yağlı hamar səthli və konsistensiyası bircinsli olan bərk pessarilər.</p>
<p>Фармакотерапевтическая группа Противомикробные и антисептические препараты (исключая комбинации с кортикостероидами), производные имидазола. АТХ код: G01AF20</p>	<p>Pharmacotherapeutic group Antiinfectives and antiseptics (excl. combination with corticosteroids), imidazole derivatives. ATC code: G01AF20</p>	<p>Farmakoterapevtik qrupu Mikrobəleyhinə və antiseptik preparatlar (kortikosteroidlərlə kombinasiyalar istisna olmaqla), imidazol törəmələri. ATC kodu: G01AF20</p>
<p>Фармакологические свойства Фармакодинамика Зифекс дуо представляет собой сочетание метронидазола и клотримазола. <u>Метронидазол</u> является производным нитроимидазола, эффективно действующий против широкого спектра простейших и бактерий. Активен в отношении <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i>, <i>Giardia intestinalis</i>. Метронидазол обладает бактерицидным действием против анаэробных грамотрицательных бацилл - <i>Bacteroides</i> включая <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Helicobacter Pylori</i>, а также против анаэробных грамположительных кокков – <i>Peptostreptococcus</i> и большинства клостридий, включая <i>C. difficile</i>. Кроме того, метронидазол эффективен в отношении <i>Gardnerella vaginalis</i>. Метронидазол является пролекарством. Внутриклеточная биоактивация происходит путем ферментативного уменьшения нитрогруппы, что характерно для анаэробных патогенов</p>	<p>Pharmacological properties Pharmacodynamics Zifex duo is a combination of metronidazole and clotrimazole. <u>Metronidazole</u> is a nitroimidazole derivative effective against a wide variety of protozoa and bacteria. It is effective against <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i>, <i>Giardia intestinalis</i>. Metronidazole is bactericidal against Anaerobic Gram-negative bacilli - <i>Bacteroides</i> including <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, against Anaerobic Gram-positive cocci - <i>Peptostreptococcus</i> and most clostridia, including <i>C. difficile</i>. Also metronidazole is effective against <i>Gardnerella vaginalis</i>. Metronidazole is a prodrug. Bioactivation takes place intracellularly by enzymatic reduction of the nitro group, process characteristic to anaerobic pathogens (protozoa, bacteria). Intermediate compounds are formed, which act bactericidally by affecting the cellular DNA, proteins and membranes. <u>Clotrimazole</u> is a synthetic chemotherapeutic agent with</p>	<p>Farmakoloji xüsusiyyətləri Farmakodinamikası Zifeks duo metronidazol və klotrimazol birləşməsindən ibarətdir. <u>Metronidazol</u> nitroimidazol törəməsi olub, sadə birhüceyrəlilərin və bakteriyaların geniş spektrinə qarşı effektiv təsirə malikdir. <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i>, <i>Giardia intestinalis</i>-ə qarşı aktivdir. Metronidazol <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Helicobacter pylori</i> daxil olmaqla <i>Bacteroides</i> qram-mənfi anaerob basillərə, həmçinin qram-müsbət anaerob kokklardan - <i>Peptostreptococcus</i> və <i>C. Difficile</i> daxil olmaqla bir çox klostridilərə qarşı bakterisid təsirə malikdir. Bundan əlavə, metronidazol <i>Gardnerella vaginalis</i>-ə qarşı effektiv təsirə malikdir. Metronidazol prodrəmandır. Hüceyrədaxili biofəallaşma anaerob patogenlərə (sadə birhüceyrəlilər, bakteriyalar) xas olan nitroqrupun fermentativ azalması hesabına baş verir. Bu zaman hüceyrə DNT-si, protein və membranlarına bakterisid təsir göstərən aralıq məhsullar yaranır.</p>

(простейшие, бактерии). При этом образуются промежуточные соединения, которые оказывают бактерицидное действие на клеточные ДНК, протеины и мембраны.

Клотримазол это синтетическое химиотерапевтическое средство с азольной структурой.

In vitro, клотримазол действует против грибов: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida*. Менее чувствительны к *Malassezia furfur* (отрубевидный лишай), *Cryptococcus*.

Клотримазол обладает активностью против *Trichomonas* и является антибактериальным средством против *Corynebacterium minutissimum* (эритразмы), а также различных грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). При концентрациях 1 мкг/мл обладает фунгицидным эффектом в отношении большинства видов. В отношении *Candida* оказывает фунгицидное действие при концентрациях 2 мкг/мл.

Механизм действия клотримазола аналогичен с противогрибковым действием имидазола, который ингибирует соединение эргостерина ацетата (компонент мембраны грибковой клетки) на клеточной мембране грибов. Было выявлено, что клотримазол в комбинации с метронидазолом вызывает побочные эффекты, со следующими терапевтическими эффектами:

- расширение антибактериального спектра за счет добавления спектра действия двух активных веществ;
- усиление противогрибкового, антипротозойного и антибактериального действия;
- предотвращение или задержка возникновения явления сопротивления.

Микробиологические исследования *in vitro* показали, что действия против *Trichomonas vaginalis* и противогрибковая активность возрастает в случае совместного использования метронидазола и клотримазола.

Фармакокинетика

Метронидазол

Всасывание

Всасывание метронидазола в системный кровоток после вагинального введения является слабым.

azole structure.

In vitro, clotrimazole acts against fungi: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida*. Less sensitive to *Malassezia furfur* (pityriasis versicolor), *Cryptococcus*. Clotrimazole has anti-trichomonas activity, it is antibacterial against *Corynebacterium minutissimum* (erythrasma) and various gram-positive microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). It has fungicidal effect in most species at concentrations of 1 mcg/ml. For *Candida*, fungicidal effect is obtained at a concentration of 2 mcg/ml.

The mechanism of action of clotrimazole is similar to imidazole antimycotics acting on the cell membrane of fungi where inhibits incorporation of ergosterol acetate (a component of the fungal cell membrane).

It has been shown that combination of clotrimazole with metronidazole causes additive effects, with the following therapeutic effects:

- broadening of antibacterial spectrum due to the addition of the action spectra of the two active substances;
- intensification of antimycotic, antiprotozoal and antibacterial action;
- prevent or delay of the occurrence of resistance phenomenon.

Microbiological studies *in vitro* have shown that the action against *Trichomonas vaginalis* and antimycotic activity increase when metronidazole and clotrimazole are associated.

Pharmacokinetics

Metronidazole

Absorption

The absorption of metronidazole into the systemic circulation after vaginal administration is low.

Distribution

Plasma protein binding is low, below 20%. Following oral administration, the apparent volume of distribution is significant, approximately 40 l (corresponding to 0.65 l/kg). Metronidazole distribution is fast: concentrations similar to the plasma ones are reached in: lungs, kidneys, liver, skin, bile, cerebrospinal fluid, brain, saliva, semen, vaginal secretions, and abscesses.

Metronidazole crosses the placental barrier and is excreted in human milk.

Metabolism

Metronidazole is metabolized primarily in the liver by oxidation. Oxidative metabolism yields two main products:

Klotrimazol azol quruluşlu, sintetik kimyəvi-terapevtik vasitədir.

In vitro, klotrimazol *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida* göbələklərinə qarşı təsir göstərir. *Malassezia furfur* (əlvən dəmrov), *Cryptococcus*-a qarşı daha az həssasdır. Klotrimazol *Trichomonas*-a qarşı fəaldır və *Corynebacterium minutissimum* (eritrazma), həmçinin müxtəlif qram-müsbət mikroorqanizmlərə (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) qarşı antibakterial vasitədir. 1 mkq/ml qatılıqda bir çox növlərə qarşı fungisid təsərə malikdir. 2 mkq/ml qatılıqda isə *Candida*-ya qarşı fungisid təsir göstərir.

Klotrimazolun təsir mexanizmi göbələklərin hüceyrə membranında erqosterol asetat (göbək hüceyrəsi membranının komponenti) birləşməsinin inhibe edən imidazolun göbəkəleyhinə təsiri ilə analojidir. Metronidazolun klotrimazol ilə eyni vaxtda istifadəsi zamanı aşağıdakı terapevtik təsirlərə səbəb olan əlavə təsirlər aşkar olunmuşdur:

- iki təsiredici maddənin təsir spektrinin əlavə olunması hesabına antibakterial spektrin genişlənməsi;
- göbəkəleyhinə, antiprotozoal və antibakterial təsirin güclənməsi;
- müqavimətin yaranmasının və ya ləngiməsinin qarşısının alınması.

Mikrobioloji *in vitro* tədqiqatlar metronidazol və klotrimazolun eyni vaxtda istifadəsi zamanı *Trichomonas vaginalis*-ə qarşı təsirin və göbəkəleyhinə fəallığın artmasını göstərir.

Farmakokinetikası

Metronidazol

Sorulması

Vaginal yeridilmədən sonra metronidazolun ümumi qan dövrəsinə sorulması zəifdir.

Paylanması

Plazma zülalları ilə birləşməsi zəifdir, 20%-dən az. Daxilə qəbuldan sonra aşkar olunan paylanma həcmi əhəmiyyətli olub, təxminən 40 l-dir (bu da 0,65 l/kq-a müvafiqdir). Metronidazol sürətlə paylanır, plazma qatılığı ağciyər, böyrək, qaraciyər, dəri, öd, onurğa beyni mayesi, beyin, tüpürcək, toxum mayesi, vaginal ifrazat və absess boşluğunda əldə olunan qatılığa analojidir.

Metronidazol plasental baryerdən keçir və ana südü ilə xaric olunur.

Metabolizmi

<p>Распределение Связывание с белками плазмы низкое, ниже 20%. Очевидный объем распределения после перорального введения является значимым, примерно 40 л (что соответствует 0,65 л/кг). Метронидазол распределяется быстро: концентрация в легких, почках, печени, коже, желчи, спинномозговой жидкости, мозге, слюне, семенной жидкости, вагинальном секрете и полости абсцессов, аналогичны таковым в плазме крови. Метронидазол проникает через плацентарный барьер и секреторится в грудное молоко.</p> <p>Метаболизм Метронидазол метаболизируется главным образом в печени, путем окисления. Окислительный метаболизм дает два основных продукта: - гидроксид метаболит - основной метаболит, активность на анаэробных микроорганизмов которого составляет около 30% от активности метронидазола, а период полураспада составляет около 11 часов; - кислотный метаболит образуется в небольших количествах, активность которого составляет около 5% от активности метронидазола. Период полураспада составляет 8-10 часов.</p> <p>Выведение Небольшое количество метронидазола выводится с фекалиями. Большое количество метронидазола (35-65%) выводится с мочой, главным образом в виде метаболитов.</p> <p>Клотримазол Всасывание После вагинального применения всасывается только небольшое количество клотримазола (3-10% от дозы).</p> <p>Распределение После вагинального применения клотримазола достигнуты соответствующие местные концентрации для получения терапевтического эффекта.</p> <p>Метаболизм Скоростной печеночный метаболизм поглощенного клотримазола приводит к образованию фармакологически неактивных метаболитов.</p> <p>Выведение Выведение клотримазола, попавшего в общий</p>	<p>- hydroxy metabolite - main metabolite, with an activity on anaerobic microorganisms of approximately 30% of metronidazole activity and half-life of approximately 11 hours; - acid metabolite - in small quantities, with an activity of about 5% of metronidazole activity. Plasma half-life is 8-10 hours.</p> <p>Elimination A small amount of metronidazole appears in the faeces. The majority of a dose of metronidazole (35-65%) is excreted in the urine, mainly as metabolites.</p> <p>Clotrimazole Absorption After vaginal application only a small amount of clotrimazole (3-10% of the dose) is absorbed.</p> <p>Distribution Following vaginal application clotrimazole achieved proper local concentrations to obtain therapeutic effect.</p> <p>Metabolism Rapid hepatic metabolism of absorbed clotrimazole conducts to pharmacological inactive metabolites.</p> <p>Elimination Elimination of clotrimazole passed into general circulation is made through urine and faeces.</p>	<p>Metronidazol oksidləşmə yolu ilə əsasən qaraciyərdə metabolizə olunur. Oksidləşmə metabolizmi zamanı iki əsas məhsul yaranır: - hidrokسي metabolit - əsas metabolit olub, anaerob mikroorqanizmlərə olan fəallığı metronidazolun fəallığının 30%-ni təşkil edir, yarımparçalanma dövrü isə təxminən 11 saatdır; - fəallığı, metronidazolun fəallığının 5%-ni təşkil edən turşu metabolit cüzi miqdarda əmələ gəlir. Yarımparçalanma dövrü 8-10 saat təşkil edir.</p> <p>Xaric olunması Metronidazolun az bir hissəsi nəcislə xaric olunur. Metronidazolun çox hissəsi (35-65%), əsasən metabolitlər şəklində sidiklə xaric olunur.</p> <p>Klotrimazol Sorulması Vaginal istifadədən sonra klotrimazolun yalnız az bir hissəsi (dozanın 3-10%-i) sorulur.</p> <p>Paylanması Klotrimazolun vaginal istifadəsindən sonra terapevtik effektə nail olmaq üçün müvafiq yerli qatılıq əldə olunmuşdur.</p> <p>Metabolizmi Mənimşənilmiş klotrimazolun sürətli qaraciyər metabolizmi farmakoloji aktiv olmayan metabolitlərin yaranmasına gətirib çıxarır.</p> <p>Xaric olunması Ümumi qan axınına keçən klotrimazolun xaric olunması sidik və nəcislə baş verir.</p>
---	---	--

кровоток происходит с мочой и фекалиями.

Показания к применению

Лечение вагинальных инфекций со смешанной флорой, вызванных *Trichomonas vaginalis*, грибами (особенно *Candida*), чувствительными бактериями, таких как грамотрицательные и грамположительные бактерии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метронидазолу, клотримазолу и другим производным имидазола или к каким-либо другим компонентам лекарственного средства (твердый жир).

Особые указания и меры предосторожности

После вагинального применения системная абсорбция двух активных веществ в форме пессарий низкая. Несмотря на это, возникновение системных побочных эффектов не может быть полностью исключено. При появлении этих побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

В случае длительного лечения могут возникать парестезия, атаксия, головокружение, спутанность сознания и судорожные припадки. При появлении этих побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

Из-за содержания метронидазола в составе препарата, пациентам с центральными и периферическими нервными расстройствами, печеночной энцефалопатией, дискразией крови в анамнезе **Зифекс дуо** следует назначать с осторожностью.

Регулярно рекомендуется контролировать анализы крови, особенно дифференциальный подсчет лейкоцитов. При возникновении лейкопении, лечение будет продолжаться в зависимости от степени тяжести инфекции, после оценки соотношения риска/пользы.

В период лечения препаратом **Зифекс дуо**, а также в течение 48 часов после прекращения лечения пациенты должны быть предупреждены о приеме алкоголя или препаратов, содержащих алкоголь, поскольку возможна дисульфирамоподобная реакция.

Во время применения **Зифекс дуо** моча может потемнеть из-за содержания в составе препарата метронидазола.

Indications for use

Treatment of vaginal infections with mixed flora caused by *Trichomonas vaginalis*, fungi (especially *Candida*), sensitive bacteria such as Gram-negative bacteria and Gram-positive bacteria.

Contraindications

- hypersensitivity to metronidazole, clotrimazole, and other imidazole derivatives or any of the other ingredients of the medicinal product (hard fat).

Special warnings and precautions for use

Following vaginal use the systemic absorption of the two active substances of the vaginal tablets is low. However, the occurrence of systemic side effects cannot be completely excluded. The treatment should be discontinued if these side effects occur.

Paraesthesia, ataxia, dizziness, confusion and convulsive seizures may occur in case of prolonged treatment. The treatment should be discontinued if these side effects occur.

Due to the content in metronidazole, **Zifex duo** should be used with caution in patients with central and peripheral neurological disorders, hepatic encephalopathy, history of blood dyscrasia.

Regularly blood tests, especially control of leukocyte differential count are recommended. If leukopenia occurs, treatment will continue based on infection gravity, after evaluation of benefit-to-risk ratio.

Patients should be warned against consuming alcohol or drugs containing alcohol, during **Zifex duo** therapy and for 48 hours after treatment discontinuation, because of a possible disulfiram-like reaction.

Zifex duo may darken urine due to metronidazole.

Because infection with *Trichomonas vaginalis* is frequently associated with gonococcal infection, the evaluation of infection with gonococcus and adequate therapy administration are recommended.

Using these pessaries may reduce the effectiveness and safety of latex contraceptives (e.g. condoms or diaphragms). Clotrimazole from the composition of these pessaries reduces the effectiveness of vaginal spermicides. The effects are temporary. It is recommended to use other contraceptive measures during treatment and for 5 more days after

İstifadəsinə göstərişlər

Trichomonas vaginalis, göbələk (əsasən *Candida*), qram-müsbət və qram-mənfi bakteriyalar kimi həssas bakteriyalar tərəfindən törədilən qarışıq floralı vaginal infeksiyaların müalicəsi.

Əks göstərişlər

- metronidazola, klotrimazola və digər imidazol törəmələrinə və ya dərman vasitəsinin hər hansı digər komponentinə (bərk yağ) qarşı yüksək həssaslıq.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Vaginal istifadədən sonra pessari formasında olan iki təsiredici maddənin sistem absorbsiyası aşağıdır. Buna baxmayaraq, sistem əlavə təsirlərin yaranması istisna deyil. Bu əlavə təsirlərin yaranması zamanı müalicə dayandırılmalıdır.

Uzunmüddətli müalicə zamanı paresteziya, ataksiya, başgicəllənmə, huşun qarışması və qıcolma tutmaları yarana bilər. Bu əlavə təsirlərin yaranması zamanı müalicə dayandırılmalıdır.

Preparatın tərkibində metronidazol olduğuna görə **Zifeks duo-nun** anamnezində mərkəzi və periferik sinir pozğunluqları, qaraciyər ensefalopatiyası, qan diskraziyası olan pasiyentlərə təyini zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Qan analizlərinin, əsasən də leykositlərin differensial miqdarını nəzarət altında saxlamaq lazımdır. Leykopeniya yaranan zaman müalicəni risk/fayda nisbətini qiymətləndirdikdən sonra infeksiyanın ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq davam etdirmək lazımdır.

Zifeks duo preparatı ilə müalicə zamanı, həmçinin müalicənin dayandırılmasından sonra 48 saat müddətində mümkün disulfiramabənzər reaksiyaların baş verməsi ilə bağlı pasiyentləri spirtli içkilər və ya alkoqol tərkibli preparatların qəbulu haqqında məlumatlandırmaq lazımdır.

Preparatın tərkibində metronidazol olduğuna görə **Zifeks duo** ilə müalicə zamanı sidiyin rəngi tündləşə bilər.

Trichomonas vaginalis ilə qonoreya infeksiyasına eyni zamanda rast gəlinməsinə görə qonokoklarla yoluxmanın qiymətləndirilməsi və adekvat terapiyanın aparılması məsləhət görülür.

Bu pessarilər ilə rezin kontraseptivlərin (məsələn,

Поскольку инфекцию *Trichomonas vaginalis* часто ассоциируют с гонореей, рекомендуется оценивание заражения гонококками и проведение адекватной терапии.

Одновременное применение этих пессариев и резиновых контрацептивов (например, презервативов и диафрагм) может привести к снижению их эффективности и безопасности.

Имеющийся в составе пессария клотримазол снижает эффективность вагинальных спермицидов. Эти эффекты носят временный характер. Рекомендуется использовать другие методы контрацепции во время лечения и в течение более 5 дней после прекращения лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, вызванные клотримазолом

- Клотримазол, имеющийся в составе пессарий снижает эффективность вагинальных спермицидов.

- Одновременное применение перорального такролимуса может привести к увеличению такролимуса в плазме крови. В этих случаях пациентам необходимо внимательно следить за появлением симптомов передозировки такролимуса, а при необходимости определять его уровень в плазме крови.

Взаимодействия, вызванные метронидазолом

Не рекомендуемые комбинации:

- Дисульфирам: психотические реакции (делирий, спутанность сознания).

- Алкоголь: дисульфирамоподобные (эффект антабуса) реакции (покраснение, эритема лица, рвота, тахикардия).

- Бусульфам: метронидазол может повышать уровень бусульфана в плазме, что может привести к значительной токсичности бусульфана.

Комбинации, требующие осторожности:

- Оральные антикоагулянты (типа варфарин): усиление антикоагулянтного действия и повышенный геморрагический риск, вызванный уменьшением печеночного катаболизма. В случае одновременного применения с метронидазолом следует чаще контролировать протромбиновое время и МНО, а также корректировать антикоагулянтную терапию при

discontinuation of treatment.

Interaction with other medicinal products

Interactions related to clotrimazole

- Clotrimazole from the composition of these pessaries reduces the effectiveness of vaginal spermicides.

- Concomitant administration with oral tacrolimus might lead to increased tacrolimus plasma levels. Patients should be closely monitored for symptoms of tacrolimus overdose, if necessary, by determination of the respective plasma levels.

Interactions related to metronidazole

Combinations not recommended:

- Disulfiram: psychotic reactions (delirium, confusion).

- Alcohol: disulfiram-like (antabuse effect) reaction (warmth, facial erythema, vomiting, tachycardia).

- Busulfan: plasma levels of busulfan may be increased by metronidazole, which may lead to severe busulfan toxicity.

Combinations requiring caution:

- Oral anticoagulants (warfarin type): potentiation of the anticoagulant effect and consequently increased haemorrhagic risk caused by decreased hepatic catabolism. In case of co-administration with metronidazole, prothrombin time and INR should be more frequently monitored and anticoagulant therapy adjusted during treatment with metronidazole and 8 days after its discontinuation. There is no interaction with heparin.

- Lithium: plasma levels of lithium may be increased by metronidazole co-administration. Plasma concentration of lithium, creatinine and electrolytes should be monitored in patients under concomitant treatment with lithium.

- Cyclosporin: risk of elevation of cyclosporin serum

prezervativlər və diafraqma) eyni zamanda istifadəsi onların effektivliyinin və təhlükəsizliyinin aşağı düşməsinə gətirib çıxara bilər.

Preparatın tərkibində olan klotrimazol vaginal spermidlərin effektivliyini aşağı salır. Bu təsirlər müvəqqətidir. Müalicə zamanı və müalicənin dayandırılmasından 5 gündən çox müddətdə digər kontraseptiv metodlardan istifadə edilməsi məsləhət görülür.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Klotrimazol hesabına yaranan qarşılıqlı təsirlər

- Pessarilərin tərkibində olan klotrimazol vaginal spermidlərin effektivliyini aşağı salır.

- Daxilə qəbul olunan takrolimusun eyni zamanda istifadəsi qan plazmasında takrolimusun artmasına gətirib çıxara bilər. Belə hallarda pasiyentlər takrolimusun doza həddinin aşılması simptomlarının yaranmasını diqqətlə izləməli, ehtiyac olduğu zaman isə qan plazmasında olan səviyyəsini müəyyən etməlidirlər.

Metronidazol hesabına yaranan qarşılıqlı təsirlər

Məsləhət görülməyən kombinasiyalar:

- Disulfiram: psixotik reaksiyalar (sayıqlama, huşun qarışması).

- Alkoqol: disulfiramabənzər (antabus effekti) reaksiyalar (qızartı, üzdə eritema, qusma, taxikardiya).

- Busulfan: metronidazol plazmada busulfanın səviyyəsini yüksəldə bilər və bu busulfanın ağır toksikliyinə gətirib çıxara bilər.

Ehtiyat tələb edən kombinasiyalar:

- Oral antikoagulyantlar (varfarin tipli): antikoagulyant təsirin güclənməsi və qaraciyər katabolizminin azalması hesabına yaranan yüksək hemorragik risk. Metronidazol ilə eyni vaxtda istifadəsi zamanı protrombin vaxtını və BNM-i müntəzəm nəzarətdə saxlamaq, həmçinin metronidazolla müalicə zamanı və müalicədən 8 gün sonra antikoagulyant terapiyanı tənzimləmək məsləhətdir. Heparinlə qarşılıqlı təsir yaratmır.

- Litium: metronidazol ilə eyni zamanda qəbulu litiumun plazmada səviyyəsini artırma bilər. Litium və

лечении с метронидазолом и спустя 8 дней после прекращения лечения. Не взаимодействует с гепарином.

- Литий: уровень лития в плазме может быть увеличен путем совместного применения с метронидазолом. Необходимо проверять в плазме концентрации лития, креатинина и электролитов у пациентов, принимающих литий и метронидазол одновременно.

- Циклоспорин: существует риск повышения уровня циклоспорина в сыворотке крови. При необходимости совместного применения следует тщательно проверять уровни циклоспорина и креатинина в сыворотке крови.

- Фенитоин или фенobarбитал: эффективность метронидазола снижается при комбинации с барбитуратами или фенитоином. Фенobarбитал увеличивает скорость метаболизма метронидазола. В результате чего, период полураспада понижается примерно до 3 часов.

Комбинации, которые следует учитывать:

- 5-фторурацил: метронидазол понижает клиренс 5-фторурацила в результате повышения токсичности 5-фторурацила.

Взаимодействие с лабораторными тестами

- Метронидазол способен к иммобилизации трепонем и может стать причиной ложноположительного теста Нельсона-Майера.

Применение в период беременности и лактации

Рекомендуется осторожное применение во время беременности, особенно в первом триместре.

Следует избегать применения или прекратить кормление грудью, поскольку метронидазол выделяется с грудным молоком.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами

В период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, парастезия, атаксия, спутанность сознания и судорожные припадки, особенно в начале курса лечения.

levels. Serum ciclosporin and serum creatinine should be monitored when coadministration is necessary.

- Phenytoin or phenobarbital: metronidazole efficacy decreases when combined with barbiturates or phenytoin. Phenobarbital increases the rate of metabolism of metronidazole. As a result, the half-life decreases to about 3 hours.

Combinations to be considered:

- 5 fluorouracil: metronidazole reduces clearance of 5 fluorouracil resulting in increased toxicity of 5 fluorouracil.

Interactions with laboratory tests

- Metronidazole can immobilize treponemas and therefore can cause false positive Nelson-Mayer test.

Use during pregnancy and lactation

Caution is recommended during pregnancy, particularly in the first trimester.

Avoid the administration or discontinue the breastfeeding because metronidazole excretes into breast milk.

Effects on ability to drive vehicles and other potentially dangerous machinery

During treatment should be abstain from driving vehicles and activities potentially hazardous actions, that require high concentration and quickness of psychomotor reactions, because possible the dizziness, paraesthesia, ataxia, confusion and convulsive seizures, especially early in the course of treatment.

metronidazolu eyni zamanda qəbul edən pasiyentlərdə litiumun, kreatininin və elektrolitlərin qan plazmasında olan qatılığını yoxlamaq lazımdır.

- Siklosporin: qan zərdabında siklosporinin səviyyəsinin yüksəlmə riski mövcuddur. Eyni zamanda istifadəyə ehtiyac olduğu zaman siklosporinin və kreatininin səviyyəsini qan zərdabında dəqiq yoxlamaq lazımdır.

- Fenitoin və ya fenobarbital: metronidazolun barbituratlarla və ya fenitoinlə kombinasiyası onun effektivliyini aşağı salır. Fenobarbital metronidazolun metabolizminin sürətini artırır. Nəticədə yarımparçalanma dövrü təxminən 3 saata qədər aşağı düşür.

Nəzərə alınmalı kombinasiyalar:

- 5-ftorurasil: metronidazol 5-ftorurasilin toksikliyinə yüksəlməsi nəticəsində 5-ftorurasilin klirensini aşağı salır.

Laborator sınaqlarla qarşılıqlı təsiri

- Metronidazol treponemaların immobilizasiyasına şərait yaradıb, Nelson-Mayer sınağının yanlış müsbət nəticəsinə səbəb ola bilər.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik dövründə, əsasən birinci trimestrdə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Metronidazol ana südü ilə xaric olunduğuna görə istifadəsindən uzaq olmaq və ya ana südü ilə qidalandırmanı dayandırmaq lazımdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Müalicə dövründə avtonəqliyyat idarə etməkdən və diqqətin yüksək konsentrasiyasını və psixomotor reaksiyaların tezliyini tələb edən digər potensial təhlükəli fəaliyyət növlərindən uzaq olmaq lazımdır, belə ki, müalicə kursunun xüsusən başlanğıcında başgicəllənmə, parasteziya, ataksiya, huşun qarışması və qıcolma tutmaları mümkündür.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата **Зифекс дуо** составляет один pessary в день.

Этот препарат рекомендуется для использования у взрослых женщин.

Пессарии вводят глубоко во влагалище, желательно в вечернее время.

Рекомендуются одновременные специфические методы лечения полового партнера, несмотря на то, что у полового партнера заболевание может протекать бессимптомно или возможна отрицательная реакция на *Trichomonas vaginalis*.

Не используйте **Зифекс дуо** во время менструации; лечение должно быть завершено до начала менструации.

Продолжительность лечения: от 7 до 10 дней.

Во время лечения с **Зифекс Дуо** рекомендуется избегать вагинального полового акта, так как партнер может быть инфицирован, а эффективность и безопасность резиновых контрацептивов (например, презервативов и диафрагм) может быть нарушена.

Побочные действия

После вагинального применения системная абсорбция двух активных веществ в форме pessary низкая.

Тем не менее, возникновение системных побочных эффектов не может быть полностью исключено.

Побочные эффекты, связанные с метронидазолом:

Расстройства кровеносной и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения.

Расстройства иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок.

Неизвестно: ангионевротический отек (отек Квинке), крапивница.

Психические расстройства

Неизвестно: психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации; депрессия.

Расстройства нервной системы

Очень редко: энцефалопатия (например, путаница, лихорадка, головная боль, галлюцинации, паралич, светобоязнь, нарушение поля зрения и движения глаз) и подострый

Method of administration and dosage

The recommended dose is one pessary **Zifex duo** once a day.

This medicine is recommended for use in adult women.

The pessaries should be inserted as deeply as possible into the vagina, preferably in the evening.

Concomitant specific medical treatment of the male partner is recommended, whether to treat an asymptomatic male partner or who has a negative culture for *Trichomonas vaginalis*.

Do not use **Zifex duo** during the menstrual period; the treatment should be finished before the onset of menstruation.

Duration of treatment: 7 to 10 days.

Avoidance of vaginal intercourse is recommended during the treatment with **Zifex duo** as the partner could become infected, and effectiveness and safety of latex contraceptives (e.g. condoms or diaphragms) may be impaired.

Side effects

Following vaginal use the systemic absorption of the two active substances from the drug is low.

However, the occurrence of systemic side effects cannot be completely excluded.

Side effects related to metronidazole:

Blood and lymphatic system disorders

Very rare: leukopenia, agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia.

Immune system disorders

Very rare: anaphylactic shock;

Not known: angioedema (Quincke's oedema), urticaria.

Psychiatric disorders

Not known: psychotic disorders including confusion, hallucinations; depressed mood.

Nervous system disorders

Very rare: encephalopathy (e.g. confusion, fever, headache, hallucinations, paralysis, photophobia, vision field disturbances and eye movements) and subacute cerebellar syndrome (e.g. ataxia, dysarthria, gait impairment, nystagmus, and tremor).

Not known: headache, seizures, dizziness; sensitive peripheral neuropathies have been reported on high-dose treatment or prolonged treatment (paraesthesia, formication) or transient epilepsy seizures, In most cases the neuropathy disappeared at discontinuation of

İstifadə qaydası və dozası

Zifeks duo preparatının məsləhət görülən dozası gündə bir pessari təşkil edir.

Bu preparat yetkin qadınlarda istifadə üçün nəzərdə tutulub.

Pessariləri, xüsusən axşam vaxtı vaginaya dərinə daxil etmək lazımdır.

Cinsi tərəfdaşda xəstəliyin simptomuz keçməsinə və ya *Trichomonas vaginalis*-ə qarşı mənfi reaksiyanın mümkün olmasına baxmayaraq, eyni zamanda cinsi tərəfdaş üçün spesifik müalicə metodları məsləhətdir.

Zifeks duo-nu menstruasiya zamanı istifadə etməyin; müalicə menstruasiyaya qədər bitməlidir.

Müalicə müddəti: 7 gündən 10 günə qədərdir.

Zifeks duo ilə müalicə zamanı vaginal cinsi əlaqədən uzaq olmaq lazımdır, belə ki, cinsi tərəfdaş yoluxmuş ola bilər, rezin kontraseptivlərin (məsələn, prezervativlər və ya diafraqmlar) təhlükəsizliyi və effektivliyi isə pozulmuş ola bilər.

Əlavə təsirləri

Vaginal istifadədən sonra pessari formasında olan iki təsiredici maddənin sistem absorpsiyası aşağıdır.

Buna baxmayaraq, sistem əlavə təsirlərin yaranması tam olaraq istisna deyil.

Metronidazol ilə əlaqəli əlavə təsirlər:

Qan və limfa sisteminin pozğunluqları

Çox nadir hallarda: leykopeniya, agranulositoz, neytropeniya, trombositopeniya, pansitopeniya.

İmmun sistemin pozğunluqları

Çox nadir hallarda: anafilaktik şok.

Məlum deyil: angionevrotik ödem (Kvinke ödemi), övrə.

Psixi pozğunluqlar

Məlum deyil: huşun qarışması, hallüsinasiyalar daxil olmaqla psixi pozğunluqlar; depressiya.

Sinir sisteminin pozğunluqları

Çox nadir hallarda: ensefalopatiya (məsələn, qarışıqlıq, titrətmə, baş ağrısı, hallüsinasiyalar, iflic, fotofobiya, gözün görmə sahəsinin və gözün hərəkətinin pozulması) və yarımkəskin beyincik sindromu (məsələn, ataksiya, dizartriya, yerişin pozulması, nistaqm və tremor);

Məlum deyil: baş ağrısı, qıcolma, başgicəllənmə; yüksək dozalarla və ya uzunmüddətli müalicə zamanı (paresteziya, «qaz dərisi») periferik hissi neyropatiya

<p>мозжечковый синдром (например, атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм и тремор). Неизвестно: головная боль, судороги, головокружение; при лечении высокими дозами или длительном лечении (парестезии, мурашки по телу) наблюдались чувствительные периферические нейропатии или переходные приступы эпилепсии. В большинстве случаев нейропатия исчезает после прекращения лечения или после уменьшения дозы.</p> <p><i>Расстройства зрения</i> Неизвестно: преходящие нарушения зрения, такие как, диплопия, миопия.</p> <p><i>Желудочно-кишечные расстройства</i> Редко: панкреатит (обратимые случаи после прекращения лечения), боль в эпигастриальной области, тошнота, рвота, диарея, глоссит, сухость во рту, стоматит, металлический привкус во рту, отсутствие аппетита.</p> <p><i>Расстройства гепатобилиарной системы</i> Очень редко: случаи обратимых аномальных функциональных печеночных проб, иногда холестатический гепатит с желтухой.</p> <p><i>Расстройства кожи и подкожных тканей</i> Редко: крапивница, покраснение, зуд, ангионевротический отек; Очень редко: анафилактический шок, гнойные высыпания.</p> <p><i>Расстройства мочевыделительной системы</i> Неизвестно: красновато-коричневый цвет мочи, вызванный наличием водорастворимых пигментов, полученных в результате метаболизма метронидазола.</p> <p><u><i>Побочные эффекты, связанные с клотримазолом:</i></u></p> <p><i>Расстройства иммунной системы</i> Редко: гипотензия, обмороки, одышка, крапивница, зуд, преходящая лихорадка.</p> <p><i>Желудочно-кишечные расстройства</i> Редко: желудочно-кишечные боли.</p> <p><i>Расстройства репродуктивной системы и молочной железы</i> Редко: генитальное шелушение, зуд, отек, дискомфорт, жжение, раздражение, боль в области таза.</p> <p><i>Общие нарушения</i> Редко: местное раздражение, сухость влагалища, местное жжение, повышение температуры тела.</p>	<p>treatment or with decrease of dosage.</p> <p><i>Eye disorders</i> Not known: transient vision disorders such as diplopia, myopia.</p> <p><i>Gastrointestinal disorders</i> Rare: pancreatitis (reversible cases with discontinuation of the treatment), epigastric pain, nausea, vomiting, diarrhoea, glossitis, xerostomia, stomatitis, metallic taste, anorexia.</p> <p><i>Hepatobiliary disorders</i> Very rare: cases of reversible abnormal function tests, cholestatic hepatitis sometimes with jaundice.</p> <p><i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> Rare: urticaria, flushing, pruritus, angioedema Very rare: anaphylactic shock, pustular rash.</p> <p><i>Renal and urinary disorders</i> Not known: reddish-brown urine caused by the presence of water-soluble pigments derived from the metabolism of metronidazole.</p> <p><u><i>Side effects related to clotrimazole</i></u></p> <p><i>Immune system disorders:</i> Rare: hypotension, syncope, dyspnoea, urticaria, pruritus, transient rash.</p> <p><i>Gastrointestinal disorders</i> Rare: gastrointestinal pains.</p> <p><i>Reproductive system and breast disorders</i> Rare: genital peeling, pruritus, oedema, discomfort, burning, irritation, pelvic pain.</p> <p><i>General disorders</i> Rare: local irritation, vaginal dryness, local burning sensation, fever.</p>	<p>və ya epilepsiyanın keçici tutmaları; müşahidə olunmuşdur. Əksər hallarda neyropatiya müalicənin dayandırılmasından və ya dozanın azaldılmasından sonra aradan qalxır.</p> <p><i>Görmə pozğunluqları</i> Məlum deyil: diplopiya, miopiya kimi keçici görmə pozğunluqları.</p> <p><i>Mədə-bağirsaq pozğunluqları</i> Nadir hallarda: pankreatit (müalicəni dayandırdıqdan sonra geri qayıdan hallar), epigastriyal nahiyyədə ağrı, ürəkbulanma, qusma, ishal, qlossit, ağızda quruluq, stomatit, ağızda metal dadı, iştahanın olmaması.</p> <p><i>Hepatobiliar sistemin pozğunluqları</i> Çox nadir hallarda: qaraciyərin geri qayıdan normadan kənar funksional sınaqları, bəzən sarılıq ilə xolestatik hepatit.</p> <p><i>Dəri və dərialtı toxumaların pozğunluqları</i> Nadir hallarda: övrə, qızartı, qaşınma, angionevrotik ödem; Çox nadir hallarda: anafilaktik şok, irinli səpgilər.</p> <p><i>Sidikçıxarıcı sistemin pozğunluqları</i> Məlum deyil: metronidazolun metabolizmi nəticəsində alınan, suda həll olan piqmentlərin olması hesabına yaranan qırmızı-qəhvəyi sidik rəngi.</p> <p><u><i>Klotrimazol ilə əlaqəli əlavə təsirlər:</i></u></p> <p><i>İmmun sistemin pozğunluqları</i> Nadir hallarda: hipotenziya, huşun itməsi, təngənəfəslik, övrə, qaşınma, keçici titrətmə.</p> <p><i>Mədə-bağirsaq pozğunluqları</i> Nadir hallarda: mədə-bağirsaq ağrıları.</p> <p><i>Cinsiyyət sisteminin və süd vəzilərini pozğunluqları</i> Nadir hallarda: genital qabıqlanma, qaşınma, ödem, narahatlıq, yanma hissi, qıcıqlanma, çanaq nahiyyəsində ağrı.</p> <p><i>Ümumi pozğunluqlar</i> Nadir hallarda: yerli qıcıqlanma, vaginal quruluq, yerli yanma hissi, bədən hərəkətinin yüksəlməsi.</p>
---	---	---

Передозировка

Системная абсорбция этого препарата после вагинального введения является незначительной, поэтому случай возникновения передозировки маловероятен. В случае случайного проглатывания, могут наблюдаться симптомы передозировки, такие как рвота, атаксия и легкая дезориентировка. Специфического антидота нет; могут быть применены симптоматическое лечение и вспомогательные меры. Были зарегистрированы случаи приема метронидазола (случайно или суицидальные попытки) в разовой дозе до 12 г.

Форма выпуска

По 7 пессариев в ПВХ/ПЭ или ПВХ стрипе. 1 или 2 стрипа вместе с инструкцией по применению помещаются в картонную упаковку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке и в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Antibiotice SA

1, Valea Lupului 707410 Iasi, Румыния, ЕС



Эксклюзивный дистрибьютор в Азербайджане:
«TETRAIDA» ЛТД.
AZ1102, улица 20 Января, 14;
Баку, Азербайджан
Тел.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41
Факс: (+994 12) 430-80-51
E-mail: info@tetrada-az.com
www.tetrada-az.

Overdose

Systemic absorption of this medicine after vaginal administration is negligible, therefore it is unlikely that overdose will occur. In case of accidental ingestion, symptoms caused by overdose consist of vomiting, ataxia and slight disorientation.

There is no specific antidote; symptomatic therapy and supportive measures can be applied.

Cases of ingestion (accidental or in suicidal attempts) of single doses of up to 12g metronidazole were reported.

Presentation

7 pessaries in PVC/PE or PVC strip. 1 or 2 strips with the instruction for use are placed in cardboard packing.

Storage conditions

Store at temperatures below 25°C, in the original package and out of the reach and sight of children.

Shelf life

3 years.
Do not use after the expiry date.

Pharmacy purchasing terms

On prescription.

Manufacturer

Antibiotice SA

1, Valea Lupului, 707410 Iasi, Romania, EU



Official distributor in Azerbaijan
«TETRAIDA» LTD.
AZ1102; 14; 20th January street, Baku,
Azerbaijan
Tel.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41
Fax: (+994 12) 430-80-51
E-mail: info@tetrada-az.com
www.tetrada-az.com

Doza həddinin aşılması

Vaginal istifadədən sonra preparatın sistem absorbsiyası əhəmiyyətli olmadığına görə, doza həddinin aşılması hallarının yaranma ehtimalı azdır. Təsadüfi udulma hallarında qusma, ataksiya və yüngül dezorientasiya kimi doza həddinin aşılması simptomları müşahidə oluna bilər.

Xüsusi antidotu yoxdur; simptomatik müalicə və köməkçi ehtiyat tədbirləri tətbiq oluna bilər.

Metronidazolun birdəfəlik 12 q dozaya qədər qəbul edilməsi halları (təsadüfi və ya suisidal məqsədlə) qeydə alınmışdır.

Buraxılış forması

7 pessari PVX/PE və ya PVX stripdə. 1 və ya 2 strip içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən yuxarı olmayan temperaturda, orijinal qablaşdırmada və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.
Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Antibiotice SA

1, Valea Lupului, 707410 İasi, Rumıniya, AB



Azərbaycanda rəsmi distribyutor
«TETRAIDA» MMC - dir.
AZ1102, 20 Yanvar küçəsi, 14; Bakı,
Azərbaycan
Tel.: (+994 12) 431-59-24, 431-05-41
Faks: (+994 12) 430-80-51
E-mail: info@tetrada-az.com
www.tetrada-az.com