

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	1-13532/22.06.06
099/20.06.06	<i>M. M. M.</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FLAGYL 250 mg

ФЛАЖИЛ 250 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 250 mg metronidazole

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Показанията се основават на антипаразитната и антибактериална активност и фармакокинетичните характеристики на metronidazole, като са взети предвид както клиничните проучвания проведени с лекарствения продукт, така и мястото му сред наличната понастоящем палитра от противоифекциозни лекарства.

Показан е за лечение на инфекции предизвикани от микроорганизми доказани като чувствителни:

- Амебиаза
- Урогенитална трихомониаза
- Неспецифичен вагинит
- Гиардиаза (ламблиаза)
- Инфекции, причинени от чувствителни анаеробни бактерии
- Профилактика на следоперативни инфекции причинени от чувствителни анаеробни бактерии
- Лечение или профилактика на инфекции, причинени от чувствителни анаеробни бактерии след перентерални манипулации.



Важно е да се вземат предвид официалните препоръки отнасящи се до правилната употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

* Амебиаза

Възрастни

1,50 g/ден на 3 приема

Деца

30 mg до 40 mg/kg/ден на 3 приема

В случай на чернодробен амебен абсцес, заедно с терапията с metronidazole трябва да се извърши дренаж или аспирация на гнойната колекция.

Продължителността на лечението е 7 последователни дни.

* Трихомониаза

При жени (трихомонасен уретрит и вагинит), се прилага 10-дневен терапевтичен цикъл включващ:

0.50 g/ден на два перорални приема

1 песар/ден

Същевременно трябва да се лекува и половият партньор, независимо дали има проява на клинични белези за инфекция с *trichomonas vaginalis* или не, дори ако лабораторните изследвания са отрицателни.

При мъже (трихомонален уретрит):

0.50 g/ден на два перорални приема в продължение на 10 дни.

В много редки случаи, може да се наложи увеличаване на дневната доза до 750 mg или 1 g.

* Гиардиаза (ламблиаза)

Възрастни

750 mg до 1 g/ден в продължение на 5 последователни дни

Деца

6 до 10 години: 375 mg/ден



10 до 15 години: 500 mg/ден

* Неспецифичен вагинит

500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Едновременно с това трябва да се лекува и партньорът.

* Лечение на инфекции предизвикани от чувствителни анаеробни микроорганизми

(лечение от първи ред или заместително лечение)

Възрастни

1 g до 1.50 g/ден.

Деца

20 mg до 30 mg/kg/ден.

*Профилактика на хирургически инфекции

Метронидазол трябва да се приема съвместно с антибиотици ефективни срещу ентеробактерии.

Приемането на 500 mg на всеки 8 часа, започвайки приблизително 48 часа преди хирургическа намеса е ефективен подход. Последната доза да се вземе не по-късно от 12 часа преди операцията.

Тъй като профилактиката на хирургическите инфекции цели намаляване на бактериалната флора в гастроинтестиналния тракт по време на операцията, постоперативното приемане на антибиотици не е необходимо.

Деца: същият протокол.

4.3 Противопоказания

Това лекарство не трябва да се използва в следните случаи:

Свръхчувствителност спрямо имидазоли.

Свръхчувствителност или непоносимост спрямо глутен, поради наличието на житно нишесте (глутен).

При деца на възраст под 6 години, поради лекарствената форма.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Метронидазол да се използва внимателно при пациенти с активни или хронични периферни или централни неврологични заболявания поради риск от влошаване на неврологичния статус.

Пациентите да бъдат предупредени да не употребяват алкохолни напитки по време на терапията с метронидазол и поне един ден след това поради възможността от дисулфирам реакция (антабузен ефект) (вж. раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Лечението трябва да се спре, ако възникнат атаксия, световъртеж или психическа обърканост.

Предпазни мерки при употреба

Смята се, че при хората няма опасност от канцерогенност, въпреки че продуктът се оказва канцерогенен при някои видове мишки. Такъв ефект обаче, не беше отбелязан при плъхове или хамстери.

При данни за хематологични смущения, както и при лечение с високи дози и/или за продължителни периоди от време, е препоръчително редовно да се следи броя на белите кръвни клетки.

В случай на левкопения, възможностите за удължаване на лечението зависят от тежестта на инфекцията.

При продължително лечение, да се следи за проява на признаци на нежелани лекарствени реакции, като централна или периферна невропатия (парестезии, атаксия, замаяност, световъртеж или гърчове).

Метронидазол трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна енцефалопатия.

Пациентите да бъдат предупредени, че метронидазол може да причини потъмняване на урината (поради метаболит на метронидазол).

Едновременната употреба на метронидазол песари с презервативи или диафрагми може да увеличи риска от свъсване на патогена.



4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

- Дисулфирам: съобщава се за психотични реакции при пациенти, които едновременно приемат метронидазол и дисулфирам.
- Алкохол: не трябва да се консумират алкохолни напитки и съдържащи алкохол лекарства по време на терапията с метронидазол и поне един ден след това, поради възможността от дисулфирам реакция (антабузен ефект) (зачервяване, повръщане, тахикардия).
- Перорални антикоагуланти (от типа на варфарин): потенциране на антикоагулантния ефект и увеличаване на хеморагичния риск поради снижен чернодробен катаболизъм. В случай на едновременно приложение, трябва по-често да се следи протромбиновото време и антикоагулантната терапия да се коригира по време на лечението с метронидазол.
- Литий: плазмените нива на лития може да се увеличат от метронидазол. Трябва да се следят плазмената концентрация на лития, креатинин и електролити при пациентите на терапия с литий докато приемат метронидазол.
- Циклоспорин: риск от увеличаване на серумните нива на циклоспорин. Трябва стриктно да се мониторира серумния циклоспорин и серумния креатинин при необходимост от едновременна употреба.
- Фенитоин или фенobarбитал: увеличено елиминиране на метронидазол, водещо до намалени плазмени нива.
- 5-флуорурацил: намален клирънс на 5-флуорурацил, водещ до увеличение на токсичността му.
- Бусулфан: плазмените нива на бусулфан могат да се увеличат от метронидазол, което може да доведе до тежка токсичност на бусулфан.

Специфични проблеми отнасящи се до INR:



При пациенти лекувани с антибиотици са налице множество съобщения за повишена активност на пероралната антикоагулантна терапия. Инфекциозните и възпалителните състояния, както и общите здравословни проблеми могат да представляват рискови фактори. Трудно е да се изведе зависимост между инфекциозната патология и лечението ѝ, и промените в INR . Някои антибиотични групи обаче, имат по-подчертана връзка. Това се отнася по-специално за флуорохинолоните, макролидите, циклините, cotrimoxazole и някои цефалоспорини.

Взаимодействия с параклиничните изследвания:

Metronidazole може да имобилизира трепонемите, което да даде фалшиво отрицателен TPI тест.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Изследванията при животни не откриха тератогенни ефекти.

При отсъствие на тератогенни ефекти при животни, не се очакват малформации при хора. До този момент, веществата проявили тератогенност при хора са се оказали тератогенни при животни в хода на правилно проведени проучвания върху два животински вида.

От клинична гледна точка, не са наблюдавани конкретни фетотоксични ефекти след анализ на контактни бременности.

За потвърждение липсата на риск обаче, са необходими допълнителни епидемиологични проучвания. Тъй като метронидазол преминава плацентарната бариера и неговите ефекти върху органогенезата на плода са неизвестни, употребата му при бременност трябва внимателно да се прецени.

Кърмене

Тъй като metronidazole преминава в майчиното мляко, Flagyl 250 mg филмтаблетки не трябва да се използват по време на кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работата с машини



Трябва да се обърне специално внимание на шофьори и работещи с машини върху опасността от световъртеж, обърканост, халюцинации или гърчове свързани с употребата на това лекарство, и да се посъветват да не шофират или да работят с машини, ако възникнат тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Гастро-интестинална система:

- безопасни храносмилателни нарушения: (болка в епигастриума, гадене, повръщане, диария).
- глосит с чувство за сухота в устата, стоматит, метален вкус в устата, анорексия.
- изключително рядко, случаи на панкреатит обратим при прекратяване на лечението.

Кожа и придатъците ѝ:

- оточни зачервявания, сърбеж, кожни смущения понякога придружени с фебрилитет;
- уртикария, едем на Quincke, в редки случаи анафилактичен шок.

Централна и периферна нервна система:

- главоболие;
- сензорни периферни невропатии;
- гърчове, световъртеж, атаксия.
- много редки съобщения за енцефалопатия (напр.объркване) и подостър малкомозъчен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушения на походката, нистагъм, тремор), което може да отзвучи с преустановяване на лечението.

Реакции на свръхчувствителност:

- обрив, сърбеж, зачервяване, уртикария.
- треска, ангиоедем, по изключение анафилактичен шок.



- много рядко гнойни ерупции.

Зрителни нарушения:

- преходни зрителни нарушения като двойно виждане, късогледство.

Психиатрични нарушения:

- обърканост, халюцинации.

Хематология:

- много редки случаи на неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения.

Черен дроб:

- много редки случаи на обратими раздвижвания на чернодробните изследвания и холестатичен хепатит.

Други:

може да се наблюдава червеникаво-кафяво оцветяване на урината поради наличието на водно разтворими пигменти, получаващи се при метаболизирането на лекарството.

4.9 Предозиране

Налице са съобщения за прием на екстремни дози до 12 g при опити за самоубийство, както и неволно предозиране.

Симптомите се ограничават до повръщане, атаксия, лека дезориентация.

Няма специфичен антидот при предозиране на metronidazole. В случаи на масивно предозиране, лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Антибиотично, антибактериално, антипаразитно средство, принадлежащо към нитро-5-имидазоловата група (J: Противоинокциозни средства, други антибактериални средства производни на imidazole, антипротозойни



препарати, лекарствени средства за лечение на амебиаза и други паразитни заболявания – производни на metronidazole).

АТС код : J01XD01-P01AB01

5.1 Фармакодинамични свойства

СПЕКТЪР НА АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ

Критичните концентрации диференцират чувствителните щамове от тези с умерена чувствителност, и щамове с умерена чувствителност от резистентните:

$$S \leq 4 \text{ mg/l} \text{ и } R > 4 \text{ mg/l}$$

При някои видове, преобладаването на придобита резистентност може да варира като функция от мястото и времето. Ето защо е от полза да е налице информация относно преобладаващата локална резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Настоящата информация дава само насоки за чувствителността на бактериалните щамове спрямо този антибиотик.

При наличие на данни за преобладаваща резистентност при даден бактериален вид във Франция, те са отразени в долната таблица:

Категории	Честота на придобита резистентност във Франция (> 10%) (крайни стойности)
<u>ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ</u>	
Грам-отрицателни аеробни организми <i>Helicobacter pylori</i>	30%
Анаеробни организми	



<i>Bacteroides fragilis</i>	60 – 70 %
<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Bilophilia</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	20 – 30%
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Prophyromonas</i>	
<i>Veillonella</i>	
<u>РЕЗИСТЕНТНИ ВИДОВЕ</u>	
Gram-положителни организми	аеробни
<i>Actinomyces</i>	
Анаеробни организми	
<i>Mobilincus</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<u>АНТИПАРАЗИТНА АКТИВНОСТ</u>	
<i>Entamoeba histolytica</i>	
<i>Giardia intestinalis</i>	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием, metronidazole се абсорбира бързо в поне 80 % за 1 час.

Плазмените пикове получени след перорално приложение са същите като получените след интравенозно приложение на сходни дози.



Бионаличността при перорален път е 100 %. Тя не намалява значимо при едновременно приемане на храна.

Дифузия

около 1 час след еднократна доза от 500 mg, средната максимална плазмена концентрация е 10 mg/ml. След 3 часа, средната плазмената концентрация е 13,5 mg /ml.

Плазменият полуживот е 8 до 10 часа.

Белтъчното свързване в кръвта е под 20 %.

Привидният обем на разпределение е около 40 l (т.е. 0,65 l/kg).

Той се разпределя бързо и нашироко с концентрации близки до серумните нива, в белите дробове, бъбреците, черния дроб, кожата, жлъчката, цереброспиналната течност, слонката, семенната течност, влагалищните секрети. Той преминава през плацентата и в майчиното мляко.

Биотрансформация

Продуктът се метаболизира основно в черния дроб посредством окисление. Образуват се два метаболита:

Главен "алкохолен" метаболит, притежаващ около 30% от антибактериалната активност на metronidazole срещу анаеробни бактерии, и елиминационен полуживот от около 11 часа;

"Киселинен" метаболит, наличен в по-малки количества, който притежава около 5% от антибактериалната активност на metronidazole.

Екскреция

Висока чернодробна и жлъчна концентрация; ниска дебелочревна концентрация; слаба елиминация чрез изпражненията.

Екскрецията е главно чрез урината, като metronidazole и окислените метаболити представляват 35% до 65% от приложената доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма отношение.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**6.1 Помощни вещества:**

царевично нишесте, поливидон, магнезиев стеарат; хипромелоза и макрогол 20000.

6.2 Несъвместимости**6.3 Срок на годност**

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на тъмно при температура под 25° C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери PVC/Al фолио; вторична опаковка – картонена кутия x 20.

6.6 Указания за употреба/работа**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aventis Pharma S.A.

20 Avenue Raymond Aron 92165 Antony Cedex, France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА

20010475/ 17.05.01

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

17.05.2001

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ

юли 2005

