



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
Δ/ση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ.ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ
Τηλέφωνο: 6507200

Αθήνα, 23-4-2002
Αριθμός Πρωτ.: 15222

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **METRONIDAZOLE**.

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. **Φ-236/8-6-2001**

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **METRONIDAZOLE** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟ

ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ METRONIDAZOLE

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Metronidazole

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Από του στόματος, παρεντερική, κολπική, τοπική εξωτερική

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Ενδείξεις

Σκευάσματα για κολπική χορήγηση

Τριχομοναδική κολπίτις,

Σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα:

Έχουν αντιπαρασιτική και αντιβακτηριακή δράση που περιορίζεται στις λοιμώξεις που

οφείλονται σε ευαίσθητα στη μετρονιδαζόλη είδη:

- Συμπτωματική αμοιβάδωση από *Entamoeba histolytica*
- Τριχομοναδικές λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος
- Λαμβλίαση

- Ψευδομεμβρανώδης κολίτις
- Προεγχειρητική προετοιμασία (σε εγχειρήσεις παχέος εντέρου, υστερεκτομές, διακολλικές χειρουργικές επεμβάσεις)
- Συνέχιση αγωγής (μετά από παρεντερική χορήγηση) λοιμώξεων που οφείλονται σε αναερόβια βακτηρίδια, ιδίως στο *Bacteroides fragilis*
- Σπανιότερες παρασιτώσεις, όπως βαλαντιδίαση ως εναλλακτικό φάρμακο και δρακουνκουλίαση

Σκευάσματα για Παρεντερική χορήγηση:

Έχουν αντιπαρασιτική και αντιβακτηριακή δράση που περιορίζεται στις λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητα στη μετρονιδαζόλη είδη:

- Θεραπεία χειρουργικών (π.χ. ηπατικό απόστημα, ενδοκοιλιακά αποστήματα, περιτονίτις, λοιμώξεις χοληφόρων, μαιευτικές και γυναικολογικές λοιμώξεις) και άλλων λοιμώξεων από αναερόβια βακτηρίδια
- Προφύλαξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς σε εγχειρήσεις του γαστρεντερικού ή της περιοχής του πρωκτού
- Αμοιβάδωση (σοβαρή) εντοπισμένη στο έντερο και στο ήπαρ.

Σκευάσματα για τοπική εξωτερική χρήση

Θεραπεία σοβαρών καταστάσεων ροδόχρου ακμής

4.2 Δοσολογία

Κολπική χρήση:

Τριχομοναδική κολπίτις

1 κολπικό υπόθετο ημερησίως σε συνδυασμό με θεραπεία από το στόμα για 7 ημέρες (βλ. κατωτέρω).

Η σύγχρονη θεραπεία του συντρόφου είναι απαραίτητη

Η θεραπεία με μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να διαρκεί πάνω από 10 ημέρες και να επαναλαμβάνεται πάνω από 2-3 φορές το χρόνο. Όταν απαιτείται επανάληψη της θεραπείας πρέπει μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων να μεσολαβεί διάστημα 4-6 εβδομάδων. Σε αυτήν την περίπτωση γίνεται αρίθμηση των λευκών πριν, κατά και μετά από κάθε θεραπευτικό σχήμα. Για την αποφυγή της επαναμόλυνσης πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία και οι δύο σύντροφοι. Στον άνδρα χρησιμοποιούνται οι ίδιες δόσεις από το στόμα, για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Από το στόμα:

Τριχομοναδική κολπίτις

250 mg τρεις φορές την ημέρα επί 7 ημέρες, ή 500mg κάθε 12 ώρες επί 7 ημέρες, ή εφάπαξ δόση 2g, ή σε συνδυασμό με κολπική θεραπεία 500mg ημερησίως από το στόμα σε δύο δόσεις μαζί με ένα κολπικό υπόθετο ημερησίως για 7 συνεχείς ημέρες.

Η θεραπεία με μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να διαρκεί πάνω από 10 ημέρες και να επαναλαμβάνεται πάνω από 2-3 φορές το χρόνο. Όταν απαιτείται επανάληψη της θεραπείας πρέπει μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων να μεσολαβεί διάστημα 4-6 εβδομάδων. Σε αυτήν την περίπτωση γίνεται αρίθμηση των λευκών πριν, κατά και μετά από κάθε θεραπευτικό σχήμα.

Για την αποφυγή της επαναμόλυνσης πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία και οι δύο σύντροφοι, ακόμη και εάν ο σύντροφος δεν έχει συμπτώματα (ακόμη και εάν δεν είναι θετικά τα εργαστηριακά ευρήματα).

Στον άνδρα χρησιμοποιούνται οι ίδιες δόσεις από το στόμα ,για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Αμοιβάδωση

Ενήλικες: 750mg τρεις φορές ημερησίως για 10 ημέρες

Παιδιά: 12-16 mg/kg ΒΣ ανά 8ωρο, για 10 ημέρες.

Η χορήγηση μετρονιδαζόλης δεν αποκλείει την ανάγκη παροχέτευσης του ηπατικού αμοιβαδικού αποστήματος.

Λαμβλίαση

Ενήλικες: 250mg ανά 8ωρο επί 5-7 ημέρες ή 2g την ημέρα επί 3 συνεχείς ημέρες.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, 750mg τρεις φορές την ημέρα επί 14 ημέρες.

Παιδιά: 5mg/kg ΒΣ τρεις φορές την ημέρα επί 5 ημέρες (μεγίστη δόση: 300mg ημερησίως)

Αντιμετώπιση λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς

500 mg ανά 8ωρο

Ενδοφλέβια χορήγηση :

Η παρεντερική χορήγηση της μετρονιδαζόλης περιορίζεται για τους

ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα.

Χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση

Αντιμετώπιση λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς

Ενήλικες:ως δόση εφόδου χορηγούνται 15mg/kg ΒΣ και μετά από 6 ώρες 7,5 mg/kg

ΒΣ κάθε 6 ώρες, συνήθως επί 7-10 ημέρες ημερησίως

(Η ίδια δοσολογία μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα αν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς)

Προφύλαξη από μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Η χορήγηση πρέπει να είναι βραχείας διάρκειας και συνήθως περιορίζεται στην

περιεγχειρητική περίοδο για 24 ώρες και ποτέ πάνω από 48 ώρες.

Ενήλικες: 15mg/kg ΒΣ, έγχυση 30-60 λεπτών, η οποία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 1 ώρα πριν την εγχείρηση. Στην συνέχεια 7,5mg/kg ΒΣ , ανά 6ωρο.

Αμοιβάδωση

Ενήλικες: 750 mg ανά 8ωρο.

Παιδιά: 7,5 mg/kg ΒΣ ανά 8ωρο.

Η χορήγηση μετρονιδαζόλης δεν αποκλείει την ανάγκη παροχέτευσης του ηπατικού αμοιβαδικού αποστήματος.

Τοπική εξωτερική χρήση

Εφαρμόζεται λεπτό στρώμα γέλης ή κρέμας στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος δύο φορές την ημέρα, πρωί και βράδυ. Οι πάσχουσες περιοχές πρέπει να καθαρίζονται πριν από την εφαρμογή. Η διάρκεια της αγωγής να μην υπερβαίνει τις 9 εβδομάδες. Για τη μορφή του γαλακτώματος μπορεί να παραταθεί μέχρι τις 12 εβδομάδες .Η συνέχιση της αγωγής πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος θα αποφασισθεί από τον ιατρό ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης.

4.3 Αντενδείξεις

Η μετρονιδαζόλη αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η μετρονιδαζόλη χορηγείται με προσοχή σε άτομα με ιστορικό αιματολογικής δυσκρασίας και σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκοκυττάρων.

Εάν υπάρχουν λόγοι που επιβάλλουν τη χορήγηση της μετρονιδαζόλης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που συνήθως συνιστάται, συστήνεται η διεξαγωγή αιματολογικών ελέγχων, ειδικά του αριθμού των λευκοκυττάρων τακτικά και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως περιφερική νευροπάθεια, παραισθησίες, αταξία, ζάλη, επιληπτικούς σπασμούς.

Κατά τη θεραπεία με μετρονιδαζόλη μπορεί τα ούρα να εμφανίζονται ερυθρά.

Συστήνεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια.. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος η δόση πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ της συνήθους δόσεως, λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθυμητών ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χρήση κολπικών υποθέτων με προφυλακτικό ή διάφραγμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ρήξης του ελαστικού.

Συνιστάται οι ασθενείς που χρησιμοποιούν σκευάσματα μετρονιδαζόλης για τοπική εξωτερική χρήση να αποφεύγουν ή να περιορίζουν στο ελάχιστο την υπερβολική έκθεση των θεραπευομένων περιοχών του δέρματος στον ήλιο ή σε τεχνητές πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας

Τα σκευάσματα για τοπική χρήση δεν πρέπει να εφαρμόζονται πλησίον της περιοχής των οφθαλμών

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Ενισχύει τη δράση των αντιπηκτικών του τύπου της κουμαρίνης
- Αναστέλλει το μεταβολισμό της φαινυτοΐνης και μειώνει την κάθαρση του λιθίου.
- Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη επιταχύνουν το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να είναι μικρότερες από τις αναμενόμενες.
- Η σιμετιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, οπότε εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα.
- Σε συγχορήγηση με 5-fluorouracil ελαττώνεται η κάθαρση της 5-fluorouracil οδηγώντας σε αύξηση της τοξικότητάς της.
- Όταν λαμβάνεται μαζί με οινόπνευμα προκαλεί την εμφάνιση αντίδρασης του τύπου δισουλφιράμης (όπως έξαψη, έμετος, ταχυκαρδία). Κατά συνέπεια θα πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη λήψη μετρονιδαζόλης με αλκοολούχα ποτά καθώς και φάρμακα που περιέχουν αλκοόλη.
- Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης και δισουλφιράμης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η μετρονιδαζόλη διαπερνά τον πλακούντα και εισέρχεται ταχέως στην κυκλοφορία του εμβρύου. Η υπάρχουσα εμπειρία για τη χρήση της μετρονιδαζόλης κατά την κύηση είναι ανεπαρκής. Η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη στα πειραματόζωα σε μεγάλες δόσεις εμφανίζει τερατογόνο δράση.

Κατά τη συστηματική χορήγηση η μετρονιδαζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις ίσες με αυτές του πλάσματος.

Η μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

Τα επίπεδα της μετρονιδαζόλης στο αίμα μετά από τοπική εξωτερική εφαρμογή είναι σαφώς χαμηλότερα εκείνων που επιτυγχάνονται μετά την παρεντερική ή την από του στόματος λήψη. Η τοπική χρήση της μετρονιδαζόλης κατά την κύηση και τη

γαλουχία θα πρέπει να γίνεται αφού σταθμισθούν τα αναμενόμενα οφέλη για τη μητέρα σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο και το νεογνό.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης σύγχυσης, ζάλης, ψευδαισθήσεων ή σπασμών και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εφόσον εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την δισουλφιράμη ή/και το οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία, έμετος, διάρροια, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, μεταλλική γεύση, ξηροστομία, κοιλιακά άλγη.
- Κνίδωση, τοπικό αίσθημα καύσου, κνησμός, δυσουρία, κυστίτιδα.
- Κεφαλαλγίες, ζάλη, ίλιγγος, αταξία, παραισθησίες, λήθαργος.
- Κατά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων έχουν παρατηρηθεί επιληπτοειδείς σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια και κατά την παρατεταμένη χρήση περιφερική νευροπάθεια. Μετά από κάθε σύμπτωμα από το Κ.Ν.Σ. διακόπτεται αμέσως η θεραπεία.
- Λευκοπενία (αναστρέψιμη).
- Έχουν αναφερθεί σπάνιες και αναστρέψιμες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας.
- Κατά την τοπική χρήση η μετρονιδαζόλη απορροφάται ελάχιστα και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι αμελητέα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παραπάνω με τη συστηματική χορήγηση δεν έχουν αναφερθεί με την τοπική χορήγηση, αναφέρθηκαν όμως δακρύρροια, όταν εφαρμόζεται πλησίον των οφθαλμών, παροδική ερυθρότητα και ελαφρά ξηρότητα, έγκαυμα και ερεθισμός του δέρματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο ούτε ειδική θεραπεία για την περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντι-μικροβιακό της ομάδας των νίτρο-5-ιμιδαζολίων.

Αντιμικροβιακό φάσμα

-Συνήθως ευαίσθητα είδη (ποσοστό πάνω από 90%)

Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp., Bacteroides sp., Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.

-Ανθεκτικά είδη που αντιστέκονται (περίπου κατά 50%)

Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus

-Είδη που δεν είναι πάντα ευαίσθητα (το ποσοστό τους ποικίλλει. Η ευαισθησία δεν μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς αντιβιογράμμα).

Bifidobacterium, Eubacterium

-Αντιπαρασιτική δράση

Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis

Η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιείται από πολλά χρόνια για τη θεραπεία των τριχομοναδικών λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος, την αμοιβάδωση και τη λαμβλίαση. Είναι πλέον γνωστό ότι η μετρονιδαζόλη δρα αποτελεσματικός και επί των υποχρεωτικώς αναεροβίων μικροβίων των οποίων η ελαχίστη ανασταλτική πυκνότητα και η ελαχίστη βακτηριοκτόνος συμπύκνωση με αποτέλεσμα την ταχύτατη

θεραπευτική ανταπόκριση.

Η μετρονιδαζόλη δεν έχει άμεση δράση έναντι των αεροβίων μικροοργανισμών. Τα αερόβια μικρόβια παραμένουν ανεπηρέαστα από τις συγκεντρώσεις της μετρονιδαζόλης στους ιστούς. Εμπειρία από ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν με μετρονιδαζόλη έδειξε ότι είναι καλώς ανεκτό και ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς είναι κατά πολύ υψηλότερα από εκείνα τα οποία θεωρητικώς απαιτούνται για μία επιτυχή αντιμικροβιακή θεραπεία. Επιπλέον η μετρονιδαζόλη είναι ικανή να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στα περισσότερα υγρά του σώματος (π.χ. σίελο, χολή, ούρα, αμνιακό υγρό, γάλα και πύον αποστηματικών κοιλοτήτων) είναι ιδιαίτερα υψηλές. Ο μηχανισμός δράσης της μετρονιδαζόλης στη ροδόχρου ακμή παραμένει άγνωστος, αλλά τα διαθέσιμα φαρμακολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η δραστηριότητά της βασίζεται στην αντιβακτηριακή και/ή αντιφλεγμονώδη δράση

5.2 Φαρμοκοκινητικές Ιδιότητες

Ενέσιμο διάλυμα:

Κατανομή: 500mg μετρονιδαζόλης χορηγούμενη ενδοφλεβίως με εφάπαξ

έγχυση δίνει σε 20 λεπτά μέση συγκέντρωση 18μg/ml

Έγχυση κάθε 8 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 18μg/ml

Έγχυση κάθε 12 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 13μg/ml

Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 ώρες

Σύνδεση με πρωτεΐνες: ασθενής, λιγότερο του 10%

Η διάχυση είναι ταχεία και σημαντική στους πνεύμοντες, τα νεφρά, το ήπαρ, το δέρμα, τη χολή, το σίελο, τα σωματικά υγρά, τα κοιλικά υγρά.

Περνά το φραγμό του πλακούντα και ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα

Μεταβολισμός: δίνει δύο μεταβολίτες που έχουν αντιβακτηριακή δράση 10 έως 30%.

Αποβολή: Συγκεντρώνεται στο ήπαρ και στη χολή

Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα (60-80%), περίπου σε ποσοστό 20%

αμετάβλητη και χρωματίζει τα ούρα ερυθρά ή καφέ.

Αποβάλλεται σε μικρό βαθμό από τα κόπρανα (6-15%).

Σε περίπτωση αιμοδιύλισης η μετρονιδαζόλη αποβάλλεται ταχέως και ο χρόνος ημιζωής ελαττώνεται σε 2^{1/2} h.

Χορήγηση από το στόμα: Ταχεία απορρόφηση, το 80% σε 1 περίπου ώρα.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις προσομοιάζουν με αυτές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ομοίων δόσεων.

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα είναι 100%.

Δεν μεταβάλλεται σημαντικά με συγχορήγηση τροφής.

Κατανομή: Χορήγηση μιας δόσης 500mg δίνει μετά από 1h μέση μέγιστη συγκέντρωση 10μg/ml

Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 h

Σύνδεση με πρωτεΐνες: ασθενής, μικρότερη του 20%

Όγκος κατανομής: περίπου 40 λίτρα

Βιομεταβολισμός: δίνει δύο βασικούς μεταβολίτες με οξειδωση

-αλκαλικός μεταβολίτης με αντιβακτηριακή δράση σε αναερόβιους μικροοργανισμούς περίπου 30% από αυτή της μετρονιδαζόλης και χρόνου ημιζωής 11 ώρες περίπου

-οξικός μεταβολίτης με αντιβακτηριακή δράση περίπου 5% της μετρονιδαζόλης
Αποβολή: Κυρίως από τα ούρα, όπου η μετρονιδαζόλη και οι οξειδωμένοι μεταβολίτες είναι περίπου το 60-80% της χορηγηθείσας δόσης. Συγκεντρώνεται κυρίως στο ήπαρ και στη χολή.

Κολπική χορήγηση:

Μετά από χορήγηση μέσω της κολπικής οδού, η συστηματική δράση είναι χαμηλή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 8 έως 10 ώρες.

Τοπική εξωτερική χρήση:

Μετά την τοπική χρήση 1 μόνο γραμμαρίου δερματικού γαλακτώματος μετρονιδαζόλης στο πρόσωπο δώδεκα φυσιολογικών ανθρώπων, αναφέρθηκαν μέσα ανώτατα επίπεδα μετρονιδαζόλης στον ορό της τάξεως των 34,4 ng.ml⁻¹ (διακύμανση: 19,7 έως 63,8 ng.ml⁻¹). Η τιμή αυτή είναι μικρότερη του 0,5% των μέσων ανώτατων επιπέδων μετρονιδαζόλης στον ορό στα ίδια άτομα μετά τη χορήγηση ενός μόνο από του στόματος δισκίου μετρονιδαζόλης 250 mg (μέση τιμή C_{max} = 7248 ng.ml⁻¹, διακύμανση: 4270 έως 13970 ng.ml⁻¹). Οι χρόνοι T_{lag} και T_{max} για την μετρονιδαζόλη μετά την τοπική χρήση γαλακτώματος είχαν παραταθεί σημαντικά (p < 0,05) σε σύγκριση με την από του στόματος χρήση.

Μετά την τοπική χρήση δερματικού γαλακτώματος τα επίπεδα του υδροξυμεταβολίτη στον ορό ήταν κάτω του ποσοτικά προσδιορίσιμου ορίου της ανάλυσης του φαρμάκου (< 9,6 ng.ml⁻¹) για την πλειοψηφία των χρονικών σημείων. Ο υδροξυμεταβολίτης C_{max} μετά την τοπική εφαρμογή του γαλακτώματος κυμαινόταν μεταξύ κάτω του ποσοτικά προσδιορίσιμου ορίου έως 17,3 ng.ml⁻¹.

Η AUC μετά από την τοπική χρήση 1 γραμμαρίου μετρονιδαζόλης ήταν 1,4% της AUC μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης μετρονιδαζόλης των 250 mg (μέσος όρος = 971,1 ng.hr.ml⁻¹ και κατά προσέγγιση 67207 ng.hr.ml⁻¹, αντίστοιχα).

Μετά την εφαρμογή γέλης 0,75% η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 66ng/ml., περίπου 100 φορές μικρότερη αυτής που επιτυγχάνεται μετά από μία εφάπαξ δόση από το στόμα 250 mg.

Μετά από εφαρμογή 1g κρέμας στο πρόσωπο η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 32,9ng/ml., περίπου 100 φορές μικρότερη αυτής που επιτυγχάνεται μετά από μία εφάπαξ δόση από το στόμα 250 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σε χρόνο μεταξύ 6 και 24 ωρών ,ενώ μετά από του στόματος χορήγηση επιτυγχάνονται σε χρόνο μεταξύ 0,25 και 4 ωρών

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη στα πειραματόζωα σε μεγάλες δόσεις εμφανίζει τερατογόνο δράση.

Η μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης έχει αποδειχθεί σε σειρά συστημάτων βακτηριακών δοκιμασιών *in vitro*.

Σε δοκιμασίες *in vivo*, δεν προκάλεσε την δημιουργία μικροπυρήνων στα πολυχρωμόφιλα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών σε ποντικούς που υπεβλήθησαν σε ενδοπεριτοναϊκή ή από του στόματος θεραπεία με δόσεις έως 1500 και 2000 mg.kg⁻¹ αντίστοιχα, θεραπεία κατά την οποία υπήρχαν εμφανή σημεία κλινικής τοξικότητας.

Σε μελέτη καλλιέργειας των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος του ανθρώπου για την πρόκληση αλλοιώσεων στα χρωμοσώματα, η μετρονιδαζόλη δεν φάνηκε να προκαλεί αλλοιώσεις σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων του περιφερικού

αίματος του ανθρώπου, με μέγιστη τιμή δοκιμασίας τα 10 mM, απουσία ή παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης.

Η δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης ως καρκινογόνου παράγοντα κατά την από του στόματος χορήγηση έχει μελετηθεί σε αρουραίους, ποντικούς και hamsters. Οι σχετικές μελέτες έδειξαν πως η από του στόματος χορηγούμενη μετρονιδαζόλη αποτελεί παράγοντα αυξημένης συχνότητας όγκων στους πνεύμονες σε ποντικούς και πιθανόν και άλλων όγκων, συμπεριλαμβανομένων αυτών στο ήπαρ στους αρουραίους. Αντίστροφα, σε δύο δια βίου μελέτες καρκινογένεσης σε hamsters δεν διαπιστώθηκε ο ίδιος συσχετισμός. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση όγκων στο δέρμα από υπεριώδεις ακτίνες σε ποντικούς χωρίς τριχωτό που ακολουθούσαν ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με μετρονιδαζόλη (15 μg ανά g σωματικού βάρους και ανά ημέρα για 28 εβδομάδες).

Η σημασία αυτών των αποτελεσμάτων για την εξωτερική χρήση της μετρονιδαζόλης για τη θεραπεία της ροδόχρου ακμής δεν έχει αποσαφηνιστεί και μετά από δεκάδες περιπτώσεις συστηματικής χρήσης της ουσίας, δεν έχουν δημοσιευτεί στοιχεία που να υποδηλώνουν πως η μετρονιδαζόλη σχετίζεται με δυναμικό καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Παρ' όλο που η σπουδαιότητα αυτού δεν έχει αποσαφηνιστεί για τον άνθρωπο, θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να αποφεύγουν ή να περιορίζουν στο ελάχιστο την υπερβολική έκθεση των περιοχών που θεραπεύονται με μετρονιδαζόλη στον ήλιο ή την έκθεση αυτών σε τεχνητές πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας όπως τα μηχανήματα τεχνητού μαυρίσματος.

Δεν παρατηρήθηκαν σημεία πρωτοπαθούς δερματικού ερεθισμού σε κουνέλια μετά την εφ' άπαξ δερματική χρήση του γαλακτώματος μετρονιδαζόλης εντός 24ωρου σε αποξεσμένο και μη αποξεσμένο δέρμα το οποίο έχει υποστεί επίδεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού μηχανημάτων

Όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο Δοσολογία

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ