

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flagyl

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg μετρονιδαζόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Έχει 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 15 mg/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: 15 mg/kg ΒΣ με έγχυση 30-60 λεπτών, η οποία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 1 ώρα πριν την εγχείρηση. Στη συνέχεια 7,5 mg/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.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη μετρονιδαζόλη και γενικότερα στις μιδαζόλες ή στα έκδοχα του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Η μετρονιδαζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργά ή σοβαρά χρόνια νοσήματα του περιφερικού ή του Κ.Ν.Σ., επειδή υπάρχει κίνδυνος νευρολογικής επιδείνωσης.

Συνιστάται οι ασθενείς να αποφεύγουν τη λήψη οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής και για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της επειδή υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιράμης.

Προφυλάξεις

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

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 πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως περιφερική νευροπάθεια, παραισθησίες, αταξία, ζάλη, επιληπτικούς σπασμούς.

Η μετρονιδαζόλη είναι καλά ανεκτή από τους ηλικιωμένους. Ωστόσο, λόγω μιας φαρμακοκινητικής μελέτης συστήνεται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Κατά τη θεραπεία με μετρονιδαζόλη μπορεί τα ούρα να εμφανίζονται ερυθρά (λόγω του μεταβολίτη της μετρονιδαζόλης).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- *Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (τύπου βαρφαρίνης):* Ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγιών που προκαλείται από το μειωμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Σε περίπτωση συγχορήγησης, πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά ο χρόνος προθρομβίνης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετρονιδαζόλη πρέπει να προσαρμόζεται η αντιπηκτική αγωγή.
- *Λίθιο:* Η μετρονιδαζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα. Σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό αγωγή με λίθιο ενώ λαμβάνουν μετρονιδαζόλη, πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις λιθίου στο πλάσμα, η κρεατινίνη και οι ηλεκτρολύτες.
- *Κυκλοσπορίνη:* Κίνδυνος αύξησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στον ορό. Εφόσον η συγχορήγηση θεωρείται αναγκαία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά η κρεατινίνη και η κυκλοσπορίνη στον ορό.
- *Φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη:* Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη επιταχύνουν το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να είναι μικρότερες από τις αναμενόμενες. Η μετρονιδαζόλη μπορεί να μειώσει την ολική κάθαρση της φαινυτοΐνης, με αποτέλεσμα επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής της.
- *Σιμετιδίνη:* Η σιμετιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, οπότε εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα.
- *5-φθοριοουρακίλη:* Σε συγχορήγηση με 5-φθοριοουρακίλη ελαττώνεται η κάθαρση της 5-φθοριοουρακίλης οδηγώντας σε αύξηση της τοξικότητάς της.
- *Οινόπνευμα:* Κατά τη διάρκεια της αγωγής και τουλάχιστον για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα επειδή υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιράμης (έξαψη, έμετος, ταχυκαρδία).
- *Δισουλφιράμη:* Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης και δισουλφιράμης.
- *Βουσουλφάνη:* Η μετρονιδαζόλη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της βουσουλφάνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα από τη

βουσουλφάνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η μετρονιδαζόλη, όταν χορηγείται συστηματικά, 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.

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

Γαλουχία

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με το οργανικό σύστημα:

• Γαστρεντερικές διαταραχές:

Επιγαστρικό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματική βλεννογονίτιδα, μεταλλική γεύση, διαταραχές της γεύσης, ανορεξία, ξηροστομία, σε εξαιρετικές περιπτώσεις αναστρέψιμη παγκρεατίτιδα.

• Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:

Εξάνθημα, κνίδωση, τοπικό αίσθημα καύσου, κνησμός, έξαψη, πυρετός, αγγειοοίδημα, σε εξαιρετικές περιπτώσεις αναφυλακτική καταπληξία, πολύ σπάνια φλυκταινώδη εξανθήματα.

• Περιφερικό και Κ.Ν.Σ.:

Κεφαλαλγίες, σπασμοί, ζάλη, λήθαργος, περιφερική αισθητική νευροπάθεια.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκαν εγκεφαλοπάθεια (π.χ. σύγχυση) και υποξύ

παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο (π.χ. αταξία, δυσαρθρία, διαταραχή της βάδισης, νυσταγμός και τρόμος), τα οποία εξαφανίζονται με τη διακοπή του φαρμάκου.

• **Ψυχιατρικές διαταραχές:**

Ψυχωσικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης και ψευδαισθήσεων.
Καταθλιπτική διάθεση.

• **Οπτικές διαταραχές:**

Παροδικά, διαταραχές της όρασης όπως διπλωπία, μυωπία.

• **Αιματολογικές διαταραχές:**

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας καθώς και λευκοπενία (αναστρέψιμη).

• **Ήπαρ:**

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναστρέψιμης, μη φυσιολογικής λειτουργίας του ήπατος και χολοστατική ηπατίτιδα, ορισμένες φορές με ίκτερο.

• **Άλλες:**

Δυσουρία, κυστίτιδα.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας εκ λάθους καθώς και για λόγους αυτοκτονίας με από του στόματος χορηγούμενες εφάπαξ δόσεις μέχρι και 12 g μετρονιδαζόλης.

Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα περιορίστηκαν σε έμετο, αταξία και ελαφράς μορφής αποπροσανατολισμό.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας από μετρονιδαζόλη. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για μεγάλης έκτασης δηλητηρίαση, θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:

P01AB01 Αντιπαρασιτικό/αντιπρωτοζωικό

J01XD01 Αντιβακτηριακό για συστηματική χορήγηση

G01AF01 Αντιμικροβιακό ουροποιογεννητικού συστήματος

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιμικροβιακό 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 (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 ουροποιογεννητικού συστήματος, την αμοιβάδωση και τη λαμβλίαση. Είναι πλέον γνωστό ότι η μετρονιδαζόλη δρα αποτελεσματικά και επί των υποχρεωτικώς αναεροβίων μικροβίων, των οποίων η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα και η ελάχιστη βακτηριοκτόνος συμπίπτουν, με αποτέλεσμα την ταχύτερη 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 ανεκτή και ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς είναι κατά πολύ υψηλότερα από εκείνα τα οποία θεωρητικώς απαιτούνται για μια 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή: 500 mg μετρονιδαζόλης χορηγούμενη ενδοφλεβίως με εφάπαξ έγχυση δίνει σε 20 λεπτά μέση συγκέντρωση 18 µg/ml.

Έγχυση κάθε 8 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 18 µg/ml.

Έγχυση κάθε 12 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 13 µg/ml.

Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 ώρες.

Σύνδεση με πρωτεΐνες: Ασθενής, λιγότερο του 10%.

Η διάχυση είναι ταχεία και σημαντική στους πνεύμονες, τα νεφρά, το ήπαρ, το δέρμα, τη χολή, το σίελο, τα σωματικά υγρά και 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 ημίσειας ζωής ελαττώνεται σε 2½ ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα 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 τη 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 διά βίου μελέτες καρκινογένεσης σε hamsters δεν διαπιστώθηκε ο ίδιος συσχετισμός. Επιπλέον, σε μια 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).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο φωσφορικό μονόξινο
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Να μη χορηγηθεί εν σειρά και να μην προστεθούν άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Οι πλαστικοί περιέκτες πρέπει να προφυλάσσονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φέρεται σε πλαστικούς περιέκτες (Viaflo) ή σε φιάλες που περιέχουν 100 ml διαυγές, υποκίτρινο διάλυμα των 500 mg μετρονιδαζόλης.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Όπως αναφέρεται στο κεφ. 4.2 «Δοσολογία».

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα - Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8562/06.02.2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- *Ημερομηνία πρώτης άδειας:*

28.07.1980

- *Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:*

06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18.08.2010