

Emedal®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΉ ΟΝΟΜΑΣΊΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
Emedal®
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΉ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΉ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά**
0,75% w/w περιεκτικότητα σε Metronidazole (7,5mg/g).
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΉ ΜΟΡΦΉ**
Γέλη για δερματική χρήση.
4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΊΑ**
 - 4.1. **Ενδείξεις:**
Θεραπεία σοβαρών καταστάσεων ροδόχρου ακμής.
 - 4.2. **Δοσολογία:**
Εφαρμόζεται λεπτό στρώμα γέλης 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. Η συνέχιση της αγωγής πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος θα αποφασισθεί από τον ιατρό ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης.
 - 4.3. **Αντενδείξεις:**
Υπερευαισθησία στη μετρονιδαζόλη και γενικότερα στις ιμιδαζόλες ή στα έκδοχα του προϊόντος.
 - 4.4. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**
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 δερματική χρήση δεν πρέπει να εφαρμόζονται πλησίον της περιοχής των οφθαλμών.
 - 4.5. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**
Αλληλεπιδράσεις με τοπικώς εφαρμοζόμενη μετρονιδαζόλη δεν αναμένονται.
 - 4.6. **Κύηση και γαλουχία:**
Κύηση
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 χορήγηση. Η τοπική χρήση της μετρονιδαζόλης κατά την κύηση θα πρέπει να γίνεται αφού σταθμισθούν

τα αναμενόμενα οφέλη για τη μητέρα σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο και το νεογνό.

Γαλουχία

Η τοπική χρήση της μετρονιδαζόλης κατά 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 μηχανών:

Καμία γνωστή κατά τη δερματική χρήση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Κατά τη δερματική χρήση η μετρονιδαζόλη απορροφάται ελάχιστα και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι αμελητέα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την τοπική χορήγηση ήταν δακρύρροια, όταν εφαρμόζεται πλησίον των οφθαλμών, παροδική ερυθρότητα και ελαφρά ξηρότητα, έγκαυμα και ερεθισμός του δέρματος.

4.9. Υπερδοσολογία:

Υπερδοσολογία από τοπική εξωτερική εφαρμογή είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας από τοπική εξωτερική εφαρμογή το φάρμακο πρέπει να απομακρύνεται με έκπλυση με χλιαρό νερό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΈΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: D06BX01 Χημειοθεραπευτικό για τοπική χρήση.

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 αποτελεσματικώς και επί των υποχρεωτικώς αναεροβίων μικροβίων, των οποίων η ελαχίστη ανασταλτική πυκνότης και η ελαχίστη βακτηριοκτόνος συμπύπνωση συμπίπτουν 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 ανεκτή και ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και στους 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. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

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 $34,4 \text{ ng.ml}^{-1}$ (διακύμανση: 19,7 έως $63,8 \text{ ng.ml}^{-1}$). 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 $C_{\max} = 7248 \text{ ng.ml}^{-1}$, διακύμανση: 4270 έως 13970 ng.ml^{-1}). Οι χρόνοι T_{lag} και T_{\max} για τη 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 ($< 9,6 \text{ ng.ml}^{-1}$) για την πλειοψηφία των χρονικών σημείων. Ο υδροξυμεταβολίτης C_{\max} μετά την τοπική εφαρμογή του γαλακτώματος κυμαινόταν κάτω του ποσοτικά προσδιορίσιμου ορίου έως $17,3 \text{ ng.ml}^{-1}$.

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 = $971,1 \text{ ng.hr.ml}^{-1}$ και κατά προσέγγιση $67207 \text{ ng.hr.ml}^{-1}$, αντίστοιχα).

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

Μετά από εφαρμογή 1 g κρέμας στο πρόσωπο, η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι $32,9 \text{ ng/ml}$, 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 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 δε 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 δε 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 δημοσιευθεί 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 εφάπαξ δερματική χρήση του γαλακτώματος μετρονιδαζόλης εντός 24ώρου σε αποξεσμένο και μη αποξεσμένο δέρμα το οποίο έχει υποστεί επίδεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΪΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:

Carbomer 940, Propylene Glycol, Methylparaben E218, Propylparaben E216, Disodium Edetate Dihydrate, Sodium Hydroxide, Water Purified.

6.2. Διάρκεια ζωής:

24 μήνες σε προϊόν διατηρημένο σύμφωνα με τις οδηγίες.

- 6.3. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**
Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C, προστατευμένο από το φως και την υγρασία.
- 6.4. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**
Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα μεταλλικό σωληνάριο των 30 g και φύλλο οδηγιών χρήσης.
- 6.5. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού μηχανημάτων:**
Όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο 4.2 Δοσολογία.
- 6.6. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:**
TARGET PHARMA ΕΠΕ, Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα, Τηλ.: 210.5224830, Φαξ: 210.5224838, e-mail: info@targetpharma.gr, <http://www.targetpharma.gr>
- 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 45727/15-09-2009.
- 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 15-09-2009.
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**
28 Μαρτίου 2011.