

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флажил 250 mg филмирани таблетки
Flagyl 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 250 mg метронидазол (*metronidazole*).
Помощни вещества с известно действие: пшенично нишесте (съдържащо глутен) и др. (вижте точка 4.4).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Флажил 250 mg филмирани таблетки представляват – кръгли, бели до кремави филмирани таблетки, гравирани с надпис "F 250" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Метронидазол е показан при възрастни и деца за следните индикации:

- Амебиаза,
- Урогенитална трихомониаза,
- Бактериален (неспецифичен) вагинит,
- Жиардиаза (ламблиаза),
- Анаеробни инфекции, причинени от чувствителни анаеробни микроорганизми,
- Профилактика на хирургически инфекции,
- Лечение или профилактика на инфекции, причинени от чувствителни анаеробни бактерии след парентерални 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 за 7 дни.

Деца:

Деца над 10 годишна възраст: от 400 до 800 mg, три пъти дневно за 5-10 дни.

Деца от 7 до 10 годишна възраст: от 200 до 400 mg, три пъти дневно за 5-10 дни.

Деца от 3 до 7 годишна възраст: от 100 до 200 mg, четири пъти дневно за 5-10 дни.

Деца от 1 до 3 годишна възраст: от 100 до 200 mg, три пъти дневно за 5-10 дни.

Алтернативно изразено в mg/kg телесно тегло:

35-50 mg/kg/ден на 3 приема за 5-10 дни без да превишава 2400 mg/ден

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010425
Разрешение №	62507 / 18-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



В случай на чернодробен амебен абсцес, заедно с терапията с метронидазол трябва да се извърши дренаж или аспирация на гнойната колекция. Продължителността на лечението е 7 последователни дни.

Урогенитална трихомониаза

Възрастни и младежи:

2000 mg като еднократна доза или 200 mg три пъти дневно за 7 дни или 400 mg два пъти дневно за 5-7 дни.

Деца под 10 годишна възраст: 40 mg/kg орално като еднократна доза или 15-30 mg/kg/ден разделени на 2-3 дози за 7 дни. Да не се превишава 2000 mg/доза.

Жиардиаза (ламблиаза)

Възрастни:

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

Деца:

Деца над 10 годишна възраст: 2000 mg дневно за три дни или 400 mg три пъти дневно за 5 дни или 500 mg два пъти дневно за 7-10 дни.

Деца от 7 до 10 годишна възраст: 1000 mg дневно за три дни.

Деца от 3 до 7 годишна възраст: от 600 до 800 mg еднократно на ден за 3 дни.

Деца от 1 до 3 годишна възраст: 500 mg еднократно дневно за 3 дни.

Алтернативно изразено в mg/kg телесно тегло:

15-40 mg/kg/ден разделени на 2-3 дози

Бактериален (неспецифичен) вагинит

Възрастни: 500 mg през устата два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Партньорът трябва да се лекува заедно с пациента.

Деца над 12 години: 400 mg два пъти дневно за 5-7 дни или 2000 mg като еднократна доза.

Анаеробни инфекции предизвикани от чувствителни анаеробни микроорганизми (лечение от първи ред или заместително лечение)

Възрастни:

1 g до 1,50 g/ден.

Деца:

Деца над 8 седмици до 12 години: 20-30 mg/kg/ден като единична доза или разделени на 3 дози (7,5 mg/kg на всеки 8 часа). Дневната доза може да бъде повишена до 40 mg/kg според тежестта на инфекцията. Продължителността на лечението обикновено е 7 дни.

Деца < 8 седмици: 15 mg/kg като единична доза дневно или разделена на 2 дози (7,5 mg/kg на 12 часа).

При новородени с гестационна възраст < 40 седмици натрупването на метронидазол може да възникне по време на първата седмица от живота, ето защо концентрациите на метронидазол в серума трябва да се мониторира за предпочитане след няколко дни лечение.

Профилактика на хирургически инфекции:

Възрастни:

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.

Деца под 12 години: 20-30 mg/kg като единична доза, давана 1-2 часа преди операцията.

Новородени с гестационна възраст < 40 седмици: 10 mg/kg като единична доза 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.

Ерадикация на *Helicobacter pylori* при педиатрични пациенти:



Като част от комбинирана терапия, 20 mg/kg/ден. Да не се превишава 500 mg два пъти дневно за 7 до 14 дни. Да се вземат предвид официалните препоръки отнасящи се до правилната употреба на антибактериалните средства преди инициране на терапията.

4.3 Противопоказания

Това лекарство не трябва да се използва в следните случаи:

Свръхчувствителност спрямо имидазоли.

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат предупреждени 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. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Докладвани са случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително и случаи с фатален изход с бързо протичане след прилагане на лечение с метронидазол за системно приложение, при пациенти със синдром на Соскаупе.

Затова при тези пациенти метронидазол трябва да се използва само след внимателна оценка на съотношението полза риск и ако няма достъпно алтернативно лечение.

В началото на терапията трябва да се извършат изследвания на черния дроб и чернодробната функция трябва да се наблюдава по време на лечението, и след края на лечението до тяхното нормализиране, или до достигане на основните нива. Ако резултатите от чернодробните изследвания се повишат значително по време на лечението, употребата на лекарството трябва да се преустанови.

Пациентите със синдром на Соскаупе трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб на своя лекар и да спрат незабавно приема на метронидазол.

Съобщавани са случаи на тежки булозни кожни реакции такива като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) или остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). Ако се появят симптоми или признаци на изброените състояния, лечението с Флажил 250 mg трябва веднага да се прекрати.

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.

Използването на Флажил 250 mg за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценено (вж. точка 5.3).

Ако е необходимо Флажил 250 mg да се прилага за период на лечение по-дълъг от 14 дни, трябва да се проследяват редовно хематологичните нива, особено броят на левкоцитите и да се наблюдава за симптоми на периферна или централна невропатия (напр. парестезия, атаксия, замаяност, вертиго, спазми). (вж. точка 4.8).

Флажил 250 mg трябва да се използва с повишено внимание при активни или тежки, хронични заболявания на периферната и централната нервна система, тъй като може да съществува риск от неврологично влошаване.

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

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

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

Повлияване на лабораторни тестове:

Метронидазол може да повлияе на някои видове кръвни тестове (аминотрансфераза [AST], аспартат аминотрансфераза [AST], лактат дехидрогеназа [LDH], триглицериди, глюкоза), което може да доведе до фалшиво отрицателен или необичайно нисък резултат. Тези анализи



определяния се основават на намаляване на ултравиолетовата абсорбция - факт, който настъпва, когато редуциран никотинамид аденин динуклеотид (NADH) се окислява до никотинамид аденин динуклеотид (NAD). Интерференцията се дължи на сходството в абсорбционните пикове на NADH (340 nm) и метронидазол (322 nm) при pH 7.

Пшенично нишесте (съдържащо глутен)

Това лекарство съдържа само много ниски нива на глутен (от пшенично нишесте) и е много малко вероятно да създаде проблеми в случай на цьолиакия.

Една таблетка съдържа не повече от 8,215 микрограма глутен.

Пациентите с алергия към пшеница (различно от цьолиакия) не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти 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.
- Лекарства, удължаващи QT интервала: съобщава се за удължаване на QT интервала, особено когато метронидазол е прилаган с лекарства с потенциал за удължаване на QT интервала.

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, ко-тримоксазол и някои цефалоспорици.

Взаимодействия с параклиничните изследвания:

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

4.6 Фертилитет, 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 метронидазол преминава в майчиното мляко, ненужното прилагане на лекарството трябва да се избягва. Флажил 250 mg филмирани таблетки не трябва да се използват по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от поява на объркване, замаяност, вертиго, халюцинации, спазми или очни нарушения, след употребата на това лекарство (вж. точка 4.8) и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако тези симптоми настъпят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно са представени по-долу.

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца е същата както при възрастните.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органен клас и по честота, както следва: Много чести ($\geq 10\%$); чести (≥ 1 , $< 10\%$); нечести ($> 0.1\%$; < 0.1); редки ($> 0.01\%$, $< 0.1\%$), много редки ($< 0.01\%$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения

- епигастрална болка, гадене, повръщане, диария,
- орален мукозит, вкусови нарушения, анорексия,
- обратими случаи на панкреатит,
- обезцветяване на езика, "космат" език (грапав език, дължащ се на свръх растеж на гъбички)

Нарушения на имунната система

- ангиоедем, анафилактичен шок

Нарушения на нервната система

- редки: периферна сензорна невропатия, спазми, парестезия, замайване, главоболие,
- много редки: съобщавани са много редки случаи на подостър церебеларен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушения на походката, нистагъм, тремор) и енцефалопатия (напр. обърканост). Тези нежелани реакции могат да отшумят след прекратяване на лечението.
- с неизвестна честота: асептичен менингит, вертиго

Психични нарушения

- психотични нарушения включващи объркване, халюцинации,
- потиснато настроение

Нарушенията на очите

- преходни зрителни нарушения като двойно виждане, късогледство, замъглено виждане, намалена визуална острота, промени в цветното зрение,



- оптична невропатия/неврит

Нарушения на ухото и лабиринта

- увреден слух/загуба на слуха (включително сензонеурална),
- шум в ушите

Сърдечни нарушения

- с неизвестна честота: съобщава се за удължаване на QT интервала, особено когато метронидазол е прилаган с лекарства с потенциал за удължаване на QT интервала.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- съобщавани са случаи на агранулоцитоза, неутропения и тромбоцитопения

Хепатобилиарни нарушения

- съобщавани са повишени нива на чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза), холестатичен или смесен хепатит и хепатоцелуларно чернодробно увреждане, понякога придружавани с жълтеница,
- съобщавани са случаи на чернодробна недостатъчност, налагащи чернодробна трансплантация при пациенти, лекувани с метронидазол в комбинация с други антибиотични лекарства

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- обрив, сърбеж, зачервяване, уртикария,
- поява на пустулозни обриви, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
- фиксиран лекарствен обрив,
- синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- треска

Други нарушения

- урината може да се оцвети в червено-кафяво, тъй като могат да бъдат открити водно разтворими пигменти, вероятно от метаболитите

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

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 метронидазол. В случаи на масивно предозиране, лечението е симптоматично и трябва да се започне поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Антибиотично, антибактериално, антипаразитно средство, принадлежащо към нитро-5-имидазоловата група (J: Противоифекциозни средства, други антибактериални средства, производни на имидазол; R: антипротозойни препарати, лекарствени средства за лечение на амебиаза и други паразитни заболявания – производни на метронидазол).



5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: J01XD 01, P01AB 01

СПЕКТЪР НА АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ (за антибиотик)

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

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ 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.

Налични са данни за преобладаваща резистентност при даден бактериален вид във Франция, които са отразени в таблицата:

Категории	Честота на придобита резистентност във Франция (> 10%) (крайни стойности)
<u>ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ (за антибиотик)</u>	
Gram-отрицателни аеробни организми <i>Helicobacter pylori</i>	30%
Анаеробни организми <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Prophyromonas</i> <i>Veillonella</i>	60 – 70 % 20 – 30%
<u>РЕЗИСТЕНТНИ ВИДОВЕ (за антибиотик)</u>	
Gram-положителни аеробни организми <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, метронидазол 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.

Разпределение

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 на широко с концентрации близки до серумните нива, в белите дробове, бъбреците, черния дроб, кожата, жлъчката, цереброспиналната течност, слюнката, 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 метронидазол 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 метронидазол.

Елиминиране

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

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Поради положителните резултати от тестовете за мутагенност, с еукариотни клетки и противоречивите резултати от изследванията за канцерогенност при животни след перорално приложение, препоръчително е лечението да се ограничи в период до 10 дни и да не се повтаря от 2 до 3 пъти годишно.

Канцерогенност

Доказано е, че метронидазол е канцерогенен при мишки и плъхове. Въпреки това, подобни изследвания при хамстери са дали отрицателни резултати, както и епидемиологичните изследвания при хора не са показали повишение на канцерогенен риск за хора. Следователно, употребата на Флажил 250 mg за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценена (вж. точка 4.4).

Мутагенност

Доказано е, че метронидазол е мутагенен при бактерии *in vitro*. В проучванията проведени с клетки от бозайници, както и гризачи и хора *in vivo* е имало недостатъчно доказателства за мутагенен ефект, като някои от проучванията отчитат мутагенен ефект, а други са били отрицателни. Следователно, употребата на Флажил 250 mg за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценена (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощни вещества:

Пшенично нишесте, поливидон, магнезиев стеарат, хипромелоза и макрогол 20000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност
3 години

6.4 Специални условия на съхранение
Съхранявайте блистера в картонената опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистери PVC/алуминиево фолио. Вторична опаковка – картонена кутия x 20 филмирани таблетки (2 блистера x 10 филмирани таблетки).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20010475

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.05.2001/ 10.08.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16 март 2023

