



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 18-8-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 56711

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **METRONIDAZOLE για χορήγηση από του στόματος, παρεντερική, κολπική & δερματική**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περι εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ».
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-143/30-4-2010.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **METRONIDAZOLE για χορήγηση από του στόματος, παρεντερική, κολπική & δερματική** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ METRONIDAZOLE

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Metronidazole

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Για χορήγηση από του στόματος, παρεντερική, κολπική, δερματική

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

4.1 Ενδείξεις:

Κολπική χορήγηση:

Τριχομοναδική κολπίτις.

Χορήγηση από το στόμα:

Έχει αντιπαρασιτική και αντιβακτηριακή δράση που περιορίζεται στις λοιμώξεις που

οφείλονται σε ευαισθητα στη μετρονιδαζόλη είδη:

- Συμπτωματική αμοιβάδωση από *Entamoeba histolytica*
- Τριχομοναδικές λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος
- Λαμβλίαση
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτις
- Προεγχειρητική προετοιμασία (σε εγχειρήσεις παχέος εντέρου, υστερεκτομές, διακολπικές 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.

Παρεντερική χορήγηση:

Έχει αντιπαρασιτική και αντιβακτηριακή δράση που περιορίζεται στις λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαισθητα 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.

Δερματική χρήση:

Θεραπεία σοβαρών καταστάσεων ροδόχρου ακμής.

4.2 Δοσολογία:

Κολπική χρήση:

Τριχομοναδική κολπίτις:

Ένα (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.

Παρεντερικώς:

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 με 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.

Δερματική χρήση:

Εφαρμόζεται λεπτό στρώμα γέλης, κρέμας ή γαλακτώματος 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:

Υπερευαισθησία στη μετρονιδαζόλη και γενικότερα στις ιμιδαζόλες 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 οινόπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής και για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της επειδή υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιδράμης.

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 αυτήν 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 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 δερματική χρήση δεν πρέπει να εφαρμόζονται πλησίον της περιοχής των οφθαλμών.

Μόνο για τα προϊόντα τα οποία περιέχουν λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα 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 δισουλφιδράμης (έξαψη, έμετος, ταχυκαρδία).
- *Δισουλφιδράμη:* Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης και δισουλφιδράμης.
- *Βουσουλφάνη:* Η μετρονιδαζόλη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της βουσουλφάνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα από τη βουσουλφάνη.

Αλληλεπιδράσεις με τοπικώς εφαρμοζόμενη μετρονιδαζόλη δεν αναμένονται.

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.

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

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 γαλουχίας, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

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 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.

Κατά τη δερματική 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:

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας εκ λάθους, καθώς και για λόγους αυτοκτονίας με από του στόματος χορηγούμενες εφάπαξ δόσεις μέχρι και 12 g μετρονιδαζόλης. Υπερδοσολογία από τοπική εξωτερική εφαρμογή είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί.

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.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

Κωδικός ATC:

P01AB01 Αντιπαρασιτικό/ αντιπρωτοζωικό

J01XD01 Αντιβακτηριακό για συστηματική χορήγηση

G01AF01 Αντιμικροβιακό ουροποιογεννητικού συστήματος

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 πυκνότητα και η ελαχίστη βακτηριοκτόνος συμπίπτουν με αποτέλεσμα την ταχύτερη θεραπευτική ανταπόκριση.

Η μετρονιδαζόλη δεν έχει άμεση δράση έναντι των αερόβιων 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 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:

Ενέσιμο διάλυμα:

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

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

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

Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 ώρες.

Σύνδεση με πρωτεΐνες: Ασθενής, λιγώτερο του 10%.

Η διάχυση είναι ταχεία και σημαντική στους πνεύμονες, τα νεφρά, το ήπαρ, το δέρμα, τη χολή, το σίελο, τα σωματικά υγρά και 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 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 και επιτυγχάνονται από 20 λεπτά έως 3 ώρες.

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 ημίσειας ζωής 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.

Δερματική 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 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 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 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 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 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 mg 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

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 4.2 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:

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **METRONIDAZOLE** για χορήγηση από του στόματος, παρεντερική, κολπική & δερματική τροποποιείται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ METRONIDAZOLE

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία:

1.2 Σύνθεση: Δραστική ουσία:
Έκδοχα:

Metronidazole

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:

Για χορήγηση από του στόματος, παρεντερική, κολπική, δερματική

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

1.5 Περιγραφή – Συσκευασία:

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαρασιτικό/αντιπρωτοζωικό / Αντιμικροβιακό ουροποιογεννητικού συστήματος
Χημειοθεραπευτικό για τοπική χρήση

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής- Συσκευαστής:

**2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ
Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ**

2.1 Γενικές πληροφορίες:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει μετρονιδαζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των τριχομονάδων του ουροποιογεννητικού συστήματος, την αμοιβάδωση, τη λαμβλίαση, την αντιμετώπιση λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς και τη θεραπεία σοβαρών καταστάσεων ροδόχρου ακμής.

2.2 Ενδείξεις:

Κολπική χορήγηση:

Τριχομοναδική κολπίτις.

Χορήγηση από το στόμα:

Έχει 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, διακολπικές 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 δρακουνκούλιαση.

Παρεντερική χορήγηση:

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.

Δερματική χρήση:

Θεραπεία σοβαρών καταστάσεων ροδόχρου ακμής.

2.3 Αντενδείξεις:

Υπερευαίσθησία στη μετρονιδαζόλη και γενικότερα στις ιμιδαζόλες ή στα έκδοχα του προϊόντος

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

2.4.1 Γενικά:

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 πορφύρα.

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.

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 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 δερματική χρήση δεν πρέπει να εφαρμόζονται πλησίον της περιοχής των οφθαλμών.

Προειδοποιήσεις

Το Flagyl 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 οινόπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής και για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της επειδή υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιράμης.

2.4.2 Ηλικιωμένοι:

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

2.4.3 Κύηση:

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

2.4.4 Γαλουχία:

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

2.4.5 Παιδιά:

Η χρήση σε παιδιά μπορεί να γίνει μόνο για τις ενδείξεις που περιγράφονται στο κεφάλαιο της «Δοσολογίας» για παιδιά.

2.4.6 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. Θα πρέπει

επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με τη δισουλφιράμη ή/και το οινόπνευμα.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα:

(Ανάλογα με τη σύνθεση του προϊόντος)

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, όπως είναι η λακτόζη, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες:

- *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 συγχωρήγησης, 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 συγχωρήγηση θεωρείται αναγκαία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά η κρεατινίνη και η κυκλοσπορίνη στον ορό.
- *Φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη:* Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη 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 φαινοτοΐνης 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 συγχωρήγηση 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.

Αλληλεπιδράσεις με τοπικώς εφαρμοζόμενη μετρονιδαζόλη δεν αναμένονται.

2.6 Δοσολογία:

Κολπική χρήση:

Τριχομοναδική κολπίτις:

Ένα (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 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.

Παρεντερικώς:

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 με έγχυση 30-60 λεπτών, η οποία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 1 ώρα πριν την εγχείρηση. Στην συνέχεια 7,5mg/kg ΒΣ, ανά 8ωρο.

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.

Δερματική χρήση:

Εφαρμόζεται λεπτό στρώμα γέλης, κρέμας ή γαλακτώματος 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.

2.7 Υπερδοσολογία – Αντιμετώπιση:

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας εκ λάθους, καθώς και για λόγους αυτοκτονίας, με από του στόματος χορηγούμενες εφάπαξ δόσεις μέχρι και 12 g μετρονιδαζόλης. Υπερδοσολογία από τοπική εξωτερική εφαρμογή είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί.

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.

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

Κέντρο Δηλητηριάσεων – Αθήνα, τηλ.: 210 77 93 777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Μαζί με τις επιθυμητές ενέργειες, κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει και ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εμφανίζονται πολύ συχνά, όταν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερωθεί ο γιατρός σας, για να σας δώσει τις απαραίτητες οδηγίες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω 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.

Κατά τη δερματική 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.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση και το αντιληφθείτε σύντομα, τότε μπορεί να πάρετε τη δόση που παραλείψατε και να συνεχίσετε κανονικά τις επόμενες.

Εάν όμως πλησιάζει ο χρόνος λήψης της επόμενης δόσης, τότε μπορεί να παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε και να πάρετε κανονικά την επόμενη.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος:

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, επειδή η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 13431/16-3-2008 εγκύκλιος του ΕΟΦ.

Κοινοποίηση:

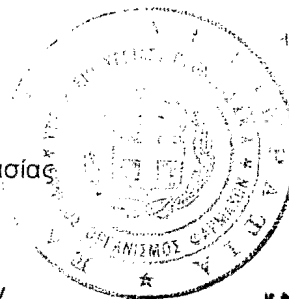
SAVOFI-AVENTIS AEΒΕ
ΛΕΩΦ. ΣΥΓΓΡΟΥ 348-ΚΤΗΡΙΟ Α'
176 74 ΚΑΛΛΙΘΕΑ, ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια:

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
11. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας



ΦΕΡΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ
Η ΠΡΟΪΣΤΑΣΗ ΤΗΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

α.α

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΗ ΔΕΓΓΕΛΩΑ
Διοικητικός ΕΟΦ

- Λάμπα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
- 13 Σύλλογο Αντι/πτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
- 16... Μη μέλη-Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

ΜΣ/8-2010