

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
НА ПРОДУКТА	20010320
Към Рег. №
Разрешение №	B61M7Mр-61263/67
Одобрение № 20-12-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флажил 500 mg песари
Flagyl 500 mg pessaries

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един песар (2.100 g) съдържа 500 mg метронидазол (*metronidazole*)
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Песар

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Локално лечение на трихомонален вагинит и други неспецифични вагинити.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Да се прилага само от възрастни.

- Трихомонален вагинит: 1 песар на ден, поставен във влагалището, в продължение на 10 дни в комбинация с перорална терапия.
- Неспецифични вагинити: 1 песар на ден, поставен във влагалището, в продължение на 7 дни, при необходимост в комбинация с перорално лечение.

Абсолютно необходимо е лечението на партньора в същото време, независимо от наличието или липсата на симптоматика.

Лечението с метронидазол не трябва да продължава повече от 10 дни и да се повтаря повече от 2 до 3 пъти годишно.

4.3 Противопоказания

Това лекарство е противопоказано при наличие на свръхчувствителност спрямо имидазоли.
При деца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат предупредени 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, при пациенти със синдром на Соскаупе. Затова при тези пациенти метронидазол трябва да се използва с повишено внимание и само след внимателна преценка 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. Те трябва да се наблюдава по време на лечението, и след края на лечението възстановяването на чернодробните функции в нормални граници или до първоначалното им състояние. Ако чернодробните показатели се променят значително по време на лечението, лекарството трябва да се спре.

Пациентите със синдром на Соскаупе трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб (като претърпяна новаторемна



болка, анорексия, гадене, повръщане, повишена температура, неразположение, умора, жълтеница, потъмняване на урината или сърбеж) на своя лекар и да спрат приемането 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 500 mg песари 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 500 mg песари за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценено (вж. точка 5.3).

Ако е необходимо Флажил 500 mg песари 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 песари 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 предупредени, че метронидазол може да причини потъмняване на урината (поради метаболит на метронидазол).

Едновременната употреба на метронидазол песари с презервативи или диафрагми може да увеличи риска от скъсване на латекса.

Повлияване на лабораторни тестове:

Метронидазол може да повлияе на някои видове кръвни тестове (аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST], лактат дехидрогеназа [LDH], триглицериди, глюкоза), което може да доведе до фалшиво отрицателен или необичайно нисък резултат. Тези аналитични определения 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 рН 7.

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 да се мониторира серумния циклоспорин и серумния креатинин при необходимост от едновременна употреба.
- Фенитоин или фенобарбитал: увеличено елиминиране на метронидазол, водещо до намалени плазмени нива.
- 5-флуорурацил: намален клирънс на 5-флуорурацил, водещ до увеличение на концентрацията 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 цефалоспорини.

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 излагане на лекарството трябва да се избягва. Флажил 500 mg песари 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

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

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органен клас и по честота, както следва: Много чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1, < 10\%$); 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 (гравав език, дължащ се на свръхрастеж 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:

- психични нарушения включително объркване, халюцинации,
- потиснато настроение

Нарушения 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 сензоневрална),
- 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 кръвната 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 лекарство, принадлежащо към нитро-5-имидазоловата група (G: антиинфективни и антисептици, комбинация с кортикостероиди).
АТС код : G01AF 01

5.1 Фармакодинамични свойства

СПЕКТЪР НА АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ (за антибиотик)

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

$$S \leq 4 \text{ mg/l} \text{ и } R > 4 \text{ mg/l}$$

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 на бактериалните щамове спрямо този антибиотик.

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)
ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ (за антибиотик)	
Gram-отрицателни аеробни организми <i>Helicobacter pylori</i>	30%
Анаеробни организми <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophilia</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i>	60 – 70%
<i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Prophyromonas</i> <i>Veillonella</i>	20 – 30%
РЕЗИСТЕНТНИ ВИДОВЕ (за антибиотик)	
Gram-положителни аеробни организми <i>Actinomyces</i> Анаеробни организми <i>Mobilincus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	
АНТИПАРАЗИТНА АКТИВНОСТ	
<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 нашироко 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 до метаболита:

Главен "алкохолен" метаболит, притежаваш около 30% от антибактериалната активност на метронидазол срещу анаеробни бактерии, и елиминационен полуживот от около 1 час.



"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 повече 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 500 mg песари 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 достатъчно доказателства за мутагенен ефект, като някои от проучванията отчитат мутагенен ефект, а други са били отрицателни. Следователно, употребата на Флажил 500 mg песари за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценена (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощни вещества

Твърда мас (Suppocire A) 1,600 g

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленов блистер с 5 песара.

Два (2) блистера с по 5 песара в окончателна опаковка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe

54 rue La Boétie

75008 Paris

Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Reg. №: 20010320

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

26.03.2001/13.10.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31 август 2022

