# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флажил 250 mg филмирани таблетки

Flagyl 250 mg film-coated tablets

# КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 250 mg метронидазол *(metronidazole).*

Помощни вещества с известно действие: пшенично нишесте и др.

# 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 противоинфекциозни 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

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 трихомонназа**

*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:*

1g 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, его защо концентрациите на метронидазол в серума трябва да се мониторират 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 иницииране 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

**Предупреждения**

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

Метронидазол да се използва внимателно при пациенти с активни или хронични, тежки, периферни и централни неврологични заболявания поради риск от влошаване на неврологичния статус.

Пациентите 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. раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Лечението трябва да се спре, ако възникнат атаксия, световъртеж или психическа обърканост. 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 Cockayne.

Затова при тези пациенти метронидазол трябва да се използва само след внимателна оценка на съотношениет 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 Cockayne трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб.

**Предпазни мерки при употреба**

Смята се, че при хората няма опасност от канцерогенност, въпреки че продуктът се оказа канцерогенен при някои видове мишки. Такъв ефект обаче, не беше отбелязан при плъхове или хамстери.

При данни за хематологични смущения, както и при лечение с високи дози и/или за продължителни периоди от време, е препоръчително редовно да се следи броя на белите кръвни клетки.

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

При продължително лечение, да се следи за проява на признаци на нежелани лекарствени реакции, като централна или периферна невропатия (парестезии, атаксия, замаяност, световъртеж или гърчове).

Метронидазол трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна енцефалопатияПациентите да бъдат предупредени, че метронидазол може да причини потъмняване на урината (поради метаболит на метронидазол).

## 4.5. Взаимодействие 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): потенцииране 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 мониторират серумния циклоспорин и серумния креатитин 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 токсичността му.
* Бусулфан: плазмените нива на бусулфан могат да се увеличат от метронидазол, което може да доведе до тежка токсичност на бусулфан.

*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 й, и промените в INR. Някои антибиотични групи обаче, имат по-подчертана връзка. Това се отнася по-специално за флуорохинолоните, макролидите, циклинте, ко-тримоксазол и някои цефалоспорини.

Взаимодействия с параклиничните изследвания:

Метронидазол може да имобилизира трепонемите, което да даде фалшиво отрицателен ТР1 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 вероятността от появата на световъртеж, объркване, халюцинации, конвулсии или очни нарушения, след употребат на това лекарство (вж. точка 4.8) и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, когато 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.

**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**

* периферна сензорна невропатия,
* главоболие, конвулсии, замайване,
* случаи на енцефалопатия, (напр. обърканост) и подостър целебрален синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушения на походката, нистагъм, тремор), които могат да се разсеят при спиране приема на лекарството,
* асептичен менингит,

**Психични смущения**

* психотични смушения 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 сензоневрална)
* шум в ушите

**Нарушения на кръвта и лимфната система**

* наблюдавани са случаи на агранулоцитоза, неутропения, 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,
* фиксиран лекарствен обрив,
* синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

* треска

**Други смущения**

* урината може да се оцвети в червено-кафяво, тъй като могат да бъдат открита 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](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Налице са съобщения за прием на екстремни дози до 12 g при опита 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.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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

## 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: J01XD 01, Р01АВ 01

СПЕКТЪР НА АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ (за антибиотик)

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

S ≤ 4 mg/l и R > 4 mg/1

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

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 *Helicobacter pylori*  Анаеробни организми  *Bacteroides fragilis*  *Bifidobacterium*  Bilophilia  Clostridium  Clostridium difficile  Clostridium perfringens  Eubacterium  Fusobacterium  Peptostreptococcus  Prevotella  Prophyromonas  Veillonella | 30%  60-70%  20-30% |
| РЕЗИСТЕНТНИ ВИДОВЕ (за антибиотик) | |
| Gram-положителни аеробни организми  *Actinomyces*  Анаеробни организми  *Mobilincus*  *Propionibacterium acnes* |  |
| АНТИПАРАЗИТНА АКТИВНОСТ | |
| Entamoeba histolytica  Giardia intestinalis  Trichomonas vaginalis |  |

## 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 401 (т.е. 0,65 1/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. 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 метъронидазол 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 канценрогенност 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.

Доказано е, че метронодазол е канцерогенен при мишки и плъхове. Въпреки това, подобни изследвания при хамстери са дали отрицателни резултати, какго и епидемиологичните изследвания при хора не са показали повишение на канцероген риск за хора.

Доказано е, че метронидазол е мутагенен при бактерии *in vitro.* В проучвания 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.

За това използването на Флажил за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценено.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД

бул. „Цариградско шосе” 90

гр. София 1784

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010475

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.05.2001/10.08.2011

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28 Октомври 2016 г.