

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

FLAGYL®/ФЛАЖИЛ 250 mg филм-обложени таблети
FLAGYL®/ФЛАЖИЛ 400 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 250 mg метронидазол.
Една таблета содржи 400 mg метронидазол.

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Филм-обложени таблети
ФЛАЖИЛ 250 mg се тркалезни, кремавобели, биконвексни, филм-обложени таблети, со разделна линија на едната страна и со втисната ознака „Flagyl“ на другата страна.
- Таблети
ФЛАЖИЛ 400 mg се тркалезни, жолти, биконвексни таблети, со разделна линија на едната страна и со втисната ознака „Flagyl“ на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Флажил е индициран за:

- терапија на урогенитална трихомонијаза;
- терапија на акутен улцеративен гингивитис;
- терапија на инфекции предизвикани од *Entamoeba histolytica* (вклучувајќи и носителство);
- терапија на инфекции предизвикани од *Giardia lamblia* (вклучувајќи и носителство);
- превенција и терапија на инфекции предизвикани од анаеробни бактерии, особено од соевите *Bacteroides*, анаеробни стрептококи, *Fusobacterium*, *Clostridium* итн.;
- терапија на акутни дентални инфекции;
- терапија на хронични рани предизвикани од притисок и од улкуси, со можна инфекција предизвикана од анаеробни бактерии;
- терапија на неспецифичен вагинитис;
- терапија на инфекција предизвикана од *Helicobacter pylori*, поврзана со пептичен улкус, како дел од тројната терапија.



1

4.2 Дозирање и начин на примена

Урогенитална трихомонијаза

Возрасни: 2 – 3 таблети од 250 mg, во тек на 7 дена. Партнерот треба да се лекува истовремено.

Може да се примени краткотрајна дводневна терапија со 2 g на ден, во две поделени дози (800 mg метронидазол наутро и 1,2 g навечер), или еднократна примена на 2 g метронидазол.

Жените истовремено употребуваат по 1 вагиторија, длабоко во вагината, секоја вечер, во тек на 10 дена.

Деца: 15 mg/kg дневно, поделени во 3 дози, во тек на 7 дена.

Амебијаза

Возрасни: 800 mg трипати дневно, во тек на 5 – 10 дена.

Деца: 35 – 50 mg/kg дневно, поделено во 3 дози, во тек на 5 – 10 дена.

Цардијаза

Возрасни: 2 g метронидазол еднаш дневно, во тек на 3 дена, или 3 пати дневно по 250 mg, во тек на 5 – 7 дена.

Деца: 15 mg/kg дневно, поделено во три дози, во тек на 7 дена.

Неспецифичен вагинитис

Единечна доза од 2 g или 2 пати дневно по 400 mg, во тек на 7 дена (терапија и за партнерот). По потреба, може едновременно да се комбинира со вагинална терапија: 1 вагиторија од 500 mg дневно, во тек на 7 дена.

Анаеробни инфекции

Терапија:

Возрасни: 800 mg почетна доза, а потоа по 400 mg на секои 8 часа.

Деца: 7,5 mg/kg на секои 8 часа.

Терапијата се спроведува онолку долго колку што е потребно, во согласност со клиничката и со бактериолошката процена од докторот, но вообичаено е доволна седумдневна терапија.

Профилакса на анаеробни инфекции

Возрасни: Терапијата започнува 24 часа пред оперативниот зафат, со доза од 400 mg на секои 8 часа, по што следува постоперативна интравенска или ректална апликација, сè додека не биде повторно можно продолжувањето на пероралната терапија.

Деца: 7,5 mg/kg на секои 8 часа.

Дентални инфекции

Вообичаената дневна доза е 600 mg до 800 mg, во поделени дози. Терапијата вообичаено трае од 3 до 7 дена.

Хронични рани од притисок и од улкуси

Возрасни: 1 200 mg дневно, поделено во 3 дози.

Акутен улцерозен гингивитис

Возрасни и деца над 10-годишна возраст: 250 mg трипати дневно, во тек на 3 дена.

Деца на возраст од 7 до 10 години: 300 mg дневно, поделено во 3 дози, во тек на 3 дена.

Деца на возраст од 3 до 7 години: 200 mg дневно, поделено во 2 дози, во тек на 3 дена.

Деца на возраст од 1 до 3 години: 150 mg дневно, поделено во 3 дози, во тек на 3 дена.

Терапија на инфекција предизвикана од *Helicobacter pylori*

Вообичаено метронидазолот се употребува како дел од тројната терапија, во комбинација со други лекови што се препорачуваат за терапија на инфекцијата предизвикана од *Helicobacter pylori*. Во зависност од тројната терапија којашто се применува, се препорачуваат дози од 400 mg до 500 mg, двапати до трипати дневно, 7 – 14 дена. Сепак, пред почетокот на терапијата треба да се земат предвид официјалните препораки за лекување инфекции предизвикани од *Helicobacter pylori*.

Кај пациентите со нарушување на бубрезите не е неопходно приспособување на дозата. Метронидазолот се отстранува со хемодијализа и треба да се аплицира откако ќе заврши процедурата.

Постари лица

Се препорачува претпазливост, особено при големи дози. Не се достапни информации за приспособување на дозата.

Хепатална енцефалопатија

Дневната доза треба да се намали на една третина од вообичаената доза и може да се дава еднаш дневно.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на нитроимидазоли, метронидазол или на која било од помошните состојки на лекот наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Метронидазолот треба да се употребува со претпазливост кај пациентите со активно или со хронично заболување на централниот или на периферниот нервен систем, поради можноста од влошување на невролошкиот статус.

Потребата за подолготрајна терапија со метронидазол треба внимателно да се процени. Доколку е неопходно долготрајно лекување, докторот треба да ја има предвид опасноста од појава на периферна невропатија или на леукопенија. Вообичаено, двете појави се реверзibilни. Се препорачува редовно изведување хематолошки испитувања и следење на пациентите поради можна појава на несакани дејства, на пр. периферна или централна невропатија (парестезија, атаксија, вртоглавица, конвулзивни напади).

Терапијата со високи дози метронидазол може да биде поврзана со транзиторни епилептиформни напади. Потребна е претпазливост кај пациентите со активна болест на централниот нервен систем.

Пријавени се случаи на хепатотоксичност/акутно оштетување на црниот дроб, вклучувајќи и случаи со фатален исход со брз развој, по започнувањето на терапијата со производи што содржат метронидазол за системска употреба, кај пациенти со синдромот Кокејн (Cockayne). Кај овие пациенти метронидазол може да се употреби само по внимателна процена на односот ризик – корист, или доколку не постои друга достапна алтернативна терапија. Тестови за функцијата на црниот дроб мора да се направат непосредно пред почетокот на терапијата, за време на терапијата, како и по завршувањето со терапијата, сè додека функцијата на црниот дроб не се нормализира,



или додека не се достигнат граничните вредности. Доколку тестовите за испитување на функцијата на црниот дроб покажат значително покачени вредности за време на терапијата, лекувањето треба да се прекине.

Пациентите со синдромот Кокејн треба да се посветуваат веднаш да пријават доколку им се појават некакви симптоми што укажуваат на потенцијално оштетување на црниот дроб и да престанат со терапијата со метронидазол.

Постои можност да перзистира гонококна инфекција и по елиминацијата на *Trichomonas vaginalis*.

Некои испитувања со клетки од нецидачи покажале дека метронидазолот и неговиот метаболит имаат мутагено дејство.

Интензивна или долготрајна терапија со метронидазол треба да се спроведува само под строг надзор на доктор – специјалист, заради следење на клиничките и на биолошките ефекти на лекот.

Метронидазолот се отстранува со хемодијализа и треба да се аплицира откако ќе заврши процедурата.

Метронидазолот главно се метаболизира со хепатална оксидација. При присуство на напредната хепатална инсуфициенција може да настане значително нарушување на клиренсот на метронидазолот. Кај овие пациенти треба внимателно да се процени односот ризик – корист при употреба на метронидазолот во терапија на трихомонијаза.

Метронидазолот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со хепатална енцефалопатија.

Пријавени биле случаи на тешки булозни кожни реакции, понекогаш фатални, како што е синдромот Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) (видете во делот 4.8). Поголемиот дел од пријавените случаите на SJS настанале во рок од 7 недели од почетокот на терапијата со метронидазол. Пациентите треба да се предупредат за можните знаци и симптоми и внимателно да се следат за појава на кожни реакции. Ако се појават симптоми на SJS или на TEN (на пример, симптоми слични на грип, прогресивен исип на кожата често со меури или со мукозни лезии), терапијата треба да се прекине (видете во делот 4.8).

Пациентите треба да бидат предупредени дека метронидазолот може да ја потемни урината (се должи на метаболит на метронидазолот).

Пациентите треба да се советуваат да не земаат алкохол за време на терапијата со метронидазол и најмалку 48 часа по терапијата (видете во делот 4.5).

Флажил 400 mg таблети содржи помалку од 1 mmol (25 mg) натриум во една таблета, и може да се каже дека е без натриум.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

При истовремената употреба на метронидазол и хепарин, варфарин или други антикоагулантни лекови може да настане потенцирање на нивното дејство, поради што дозата на овие лекови треба да се приспособи во зависност од вредностите на протромбинското време.

Кај пациенти кои истовремено примаат литиум и метронидазол е забележана ретенција на литиумот, која се забележува преку зголемените нивоа на литиумот во плазмата, придружена со можно оштетување на бубрезите. Концентрацијата на литиум во плазмата може да биде зголемена од метронидазолот. Терапијата со литиум треба да се намали или да се прекине пред да се даде метронидазолот. Кај пациентите кои се на терапија со литиум треба да се следи концентрацијата на литиум, креатинин и на електролити во плазмата додека примаат метронидазол.

Фенитоин или фенобарбитал: забрзана елиминација на метронидазолот која доведува до намалување на неговата концентрација во плазмата. Сличен ефект може да се појави со други лекови коишто ги индуцираат хепатичните микрозомални ензими.

Пациентите треба да се советуваат да не земаат алкохол (или лекови што содржат алкохол) за време на терапијата и најмалку 48 часа по терапијата со метронидазол, поради појава на реакции слични на реакциите предизвикани од дисулфирамот – антабус-ефект (појава на црвенило, повраќање, тахикардија).

Дисулфирам: кај пациентите кои истовремено употребувале метронидазол и дисулфирам биле забележани психотични реакции.

Циклоспорин: ризик од зголемување на серумската концентрација на циклоспоринот. Кога е неопходна истовремена примена, потребно е внимателно следење на концентрацијата на циклоспоринот и на креатининот во серумот.

5-флуороурацил: намален клиренс на 5-флуороурацил, што доведува да зголемена токсичност на 5-флуороурацилот.

Бусулфан: метронидазолот може да ја зголеми концентрацијата на бусулфан во плазмата, што може да доведе до сериозна токсичност на бусулфанот.

Циметидинот го инхибира метаболизмот на метронидазолот (ја зголемува концентрацијата на метронидазол во плазмата).

Метронидазолот може да интерферира со одредени лабораториски тестови (вклучувајќи ги тестовите за одредување на функцијата на црниот дроб и за одредување на нивото на триглицеридите во крвта), доведувајќи до појава на погрешни резултати.

4.6 Бременост и лактација

Не постојат соодветни податоци за безбедноста на метронидазолот во текот на бременоста, иако се употребува многу години без очигледни штетни последици. Сепак, метронидазолот, како и другите лекови, не треба да се дава во текот на бременоста, освен ако докторот смета дека тоа е неопходно. Во тие услови, не се препорачува краткотраен високодозен режим.

Метронидазолот ја минува плацентата и се излачува во мајчиното млеко во концентрација којашто е еднаква на неговата концентрација во серумот.



4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Метронидазолот понекогаш може да предизвика сонливост, вртоглавица или конвулзии. Пациентите треба да се советуваат да не возат и да не ракуваат со машини ако почувствуваат такви симптоми.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се класифицирани според следните фреквенции на појавување: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), многу ретки ($< 1/10\,000$), со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци).

Сериозните несакани дејства ретко се појавуваат при стандардните препорачани дозни режими. Клиничките доктори кои спроведуваат континуирана терапија за олеснување на хроничните состојби, во периоди подолги од препорачаните, се советуваат да размислат за можната корист од терапијата наспроти ризикот од појава на периферна невропатија.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Многу ретки: агранулоцитоза, неутропенија, тромбоцитопенија, панцитопенија.
Непозната честота: леукопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: анафилакса, анафилактичен шок.
Непозната честота: ангиоедем, уртикарија, треска.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Непозната честота: анорексија.

Психијатриски нарушувања

Многу ретки: психотични нарушувања, вклучувајќи и конфузија, халуцинации.
Непозната честота: депресивно расположение.

Нарушувања на нервниот систем

Многу ретки:

- енцефалопатија (на пр. конфузија, треска, главоболка, халуцинации, осетливост на светлина, нарушување на видот и на движењата, вкочанетост во вратот) и субакутен церебеларен синдром (на пр. атаксија, дизартрија, нистагмус и тремор) што може да резултира со прекинување на терапијата со лекот;
- главоболка, конвулзии, вртоглавица, сонливост.

Непозната честота:

- за време на интензивна и/или на пролонгирана терапија со метронидазол пријавени се периферна сензорна невропатија или транзиторни епилептиформни напади. Во најголемиот број случаи невропатијата исчезнувала по прекин на терапијата или по намалување на дозата.
- асептичен менингитис



Нарушувања на окото

Многу ретки: нарушувања на видот, како што се диплопија, миопија, заматен вид, намалена остринa на видот, промени во колорниот вид, што во најголем дел на случаите се минливи.

Непозната честота: оптичка невропатија/невритис.

Нарушувања на увото и на лабиринтот

Непозната честота: нарушување на слухот/губење на слухот (вклучувајќи сензориневрално), тинитус.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Непозната честота: епигастрична болка, гадење, повраќање, малаксаност, дијареја; орален мукозитис, нарушувања на вкусот, сува уста, пребојување на јазикот/обложен јазик.

Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретки:

- пријавени биле зголемување на црндробните ензими (AST, ALT, алкална фосфатаза), холестатски или мешан хепатитис и хепатоцелуларно оштетување, жолтица и панкреатитис којшто е реверзибилен по прекинот на терапијата;
- забележани биле случаи на хепатална инсуфициенција за којашто била потребна трансплантација на црниот дроб кај пациенти третирани со метронидазол, главно при истовремена примена на други антибиотски лекови.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Многу ретки: исип, пруритус, црвенило,, пустулозна ерупција, акутна генерализирана егзантематозна пустилоза.

Непозната честота: синдром Стивенс-Джонсон, токсична епидермална некролиза, фиксна ерупција на лекот.

Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзните ткива

Многу ретки: мијалгија и артралгија.

Нарушувања на уринарниот систем

Многу ретки: потемнување на урината (како резултат на метаболичките промени на метронидазол).

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Забележано е предозирање при суицидално и при инцидентно земање поединечни перорални дози метронидазол, до 12 g, при што се појавило повраќање, атаксија и блага дезориентација. Бидејќи специфичен антидот за метронидазолот не е познат, се препорачува симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антипротозоици; деривати на нитроимидазол.
АТС код: P01AB01

Флажилот има антипротозоално и антибактериско дејство, вклучувајќи и дејство против анаеробните бактерии, *Entamoeba histolytica* итн.

5.2 Фармакокинетски својства

Метронидазолот добро се апсорбира по перорална апликација. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 1 – 3 часа.

Волуменот на дистрибуција изнесува 70 – 95 % од телесната тежина. Тој навлегува во цереброспиналната течност, ја минува плацентарната бариера и се излачува и во мајчиното млеко.

Полуживотот на метронидазол е $8,5 \pm 2,9$ часа.

Метронидазолот се елиминира главно метаболизиран, преку урината (77 %) и преку фецесот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Постојат податоци дека метронидазолот е карциноген кај глувци и кај стаорци. Сепак, слични испитувања кај хрчаци не дале такви резултати и обемните епидемиолошки студии кај луѓе не дале докази за зголемен карциноген ризик кај луѓето. Покажано е дека метронидазолот е мутаген кај бактерии *in vitro*. Студии на клетки од цицачи, *in vitro*, како и кај глодари и кај луѓе, *in vivo*, не дале соодветни докази за мутаген ефект на метронидазолот.

Затоа, за подолготрајна терапија со Флажил, од вообичаената терапија, потребна е внимателна проценка.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошните супстанции

250 mg филм-обложени таблети:

калциум хидрогенфосфат, дихидрат;

поливидон;

пченкарен скроб;

магнезиум стеарат;

филм-обвивка:

зеин;

бутилацеторициноолеат.

400 mg таблети:

повидон;

целулоза, микрокристална;

натриум лаурилсулфат;

силициум диоксид;



боја Е 104;
магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на употреба

Четири (4) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Флажил 250 mg филм-обложени таблети:
Таблетите се спакувани во Al/PVC блистер, секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 20 таблети (два блистера со по 10 таблети) и упатство за корисникот.

Флажил 400 mg таблети:
Таблетите се спакувани во Al/PVC блистер, секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 20 таблети (два блистера со по 10 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба

Посебни мерки при употребата не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 310 40 00
факс: +389 2 310 40 21
www.alkaloid.com.mk
По лиценца на Sanofi-aventis, France.



8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2020 г.

