

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metronidazole/Baxter

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Metronidazole 5 mg/ml
100 ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση που περιέχουν 500 mg Metronidazole
Για έκδοχα: βλέπε 6.1
Ωσμωτικότητα: 308 mOsm/l pH: 4,5 έως 6,0

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση
Διαυγές διάλυμα, σχεδόν άχρωμο έως υποκίτρινο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

“Οι επίσημες οδηγίες που αφορούν στη σωστή χρήση και τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών παραγόντων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.”

Η Metronidazole/Baxter ενδείκνυται όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατή σε:

- Προφύλαξη προ/μετεγχειρητικών λοιμώξεων λόγω ευαίσθητων αναερόβιων βακτηρίων, ιδιαίτερα στελεχών βακτηριοειδών και αναερόβιων στρεπτόκοκκων, κατά τη διάρκεια κοιλιακών, γυναικολογικών, γαστρεντερικών ή ορθοκολικών χειρουργικών επεμβάσεων που εμπεριέχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης τέτοιου τύπου. Το διάλυμα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα αντιβιοτικό δραστικό έναντι αερόβιων βακτηρίων.
- Θεραπεία σοβαρών ενδοκοιλιακών και γυναικολογικών λοιμώξεων στις οποίες ευαίσθητα αναερόβια βακτήρια, ιδιαίτερα βακτηριοειδή και αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, έχουν ανιχνευτεί ή υπάρχει υπόνοια ότι ευθύνονται για τη λοίμωξη.
- Θεραπεία σοβαρής αμοιβάδωσης που εντοπίζεται στο έντερο ή το ήπαρ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η παρεντερική χορήγηση της Metronidazole/Baxter προορίζεται 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 15 mg/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: 15 mg/kg ΒΣ, έγχυση 30-60 λεπτών, η οποία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 1 ώρα πριν την εγχείρηση. Στη συνέχεια 7,5 mg/kg ΒΣ, ανά 6ωρο.

Αμοιβάδωση

Ενήλικες: 750 mg ανά 8ωρο

Παιδιά: 7,5 mg/kg ΒΣ ανά 8ωρο

Η χορήγηση Metronidazole/Baxter δεν αποκλείει την ανάγκη παροχέτευσης του ηπατικού αμοιβαδικού αποστήματος.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη μετρονιδαζόλη ή άλλο παράγωγο ιμιδαζόλης ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα).

Η Metronidazole/Baxter αντενδείκνυται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Η χρήση της Metronidazole/Baxter αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τελικού σταδίου, διαταραχές αιμοποίησης και μη ελεγχόμενες νόσους του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοπάθεια:

Η μετρονιδαζόλη μεταβολίζεται κυρίως με ηπατική οξείδωση. Η ουσιώδης διαταραχή της κάθαρσης της μετρονιδαζόλης μπορεί να παρουσιαστεί σε προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια. Η αναλογία κινδύνου/οφέλους της χρήσης Metronidazole/Baxter για τη θεραπεία της τριχομονάδωσης σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (για προσαρμογή της δόσης βλέπε ενότητα 4.2). Τα επίπεδα της μετρονιδαζόλης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ενεργή Νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος:

Η Metronidazole/Baxter πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που εμφανιστεί αταξία, ζάλη ή σύγχυση. Ο κίνδυνος επιδείνωσης της νευρολογικής κατάστασης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρές κεντρικές και περιφερικές νευρολογικές νόσους, σταθεροποιημένες ή παραισθησία και επιληψία σε εξέλιξη. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ενεργή νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος εκτός από εγκεφαλικό απόστημα.

Νεφροπάθεια:

Η μετρονιδαζόλη απομακρύνεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και θα πρέπει να χορηγείται μετά το τέλος της διαδικασίας.

Ασθενείς με περιορισμό νατρίου:

Μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο.

Οινόπνευμα:

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μη λαμβάνουν οινόπνευμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Metronidazole/Baxter και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά από αυτή εξαιτίας της αντίδρασης δισουλφιράμης (εξάψεις, έμετος, ταχυκαρδία). Βλέπε ενότητα 4.5.

Εντατική ή παρατεταμένη θεραπεία με Metronidazole/Baxter:

Κατά κανόνα, η συνήθης διάρκεια θεραπείας με ενδοφλέβια χορηγούμενη μετρονιδαζόλη ή άλλα παράγωγα ιμιδαζολίου είναι συνήθως μικρότερη από 10 ημέρες. Αυτό το χρονικό διάστημα μπορεί να ξεπεραστεί μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις μετά από πολύ αυστηρή αξιολόγηση της αναλογίας οφέλους/κινδύνου. Μόνο στην πιο σπάνια πιθανή περίπτωση θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία. Ο περιορισμός της διάρκειας θεραπείας είναι απαραίτητος, επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί βλάβη των ανθράπινων βλαστικών κυττάρων.

Εντατική ή παρατεταμένη θεραπεία με Metronidazole/Baxter μπορεί να διεξαχθεί μόνο κάτω από συνθήκες στενής επίβλεψης για κλινικές και βιολογικές επιδράσεις και με τις οδηγίες ειδικού. Εάν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία, ο ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη του την πιθανότητα περιφερικής νευροπάθειας ή λευκοπενίας. Και οι δύο επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες.

Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως παραισθησία, αταξία, ζάλη, και κρίση σπασμών θα πρέπει να ελέγχεται. Υψηλή δοσολογία έχει συνδεθεί με παροδικούς επιληπτόμορφους σπασμούς.

Παρακολούθηση:

Συνιστάται τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένου του τύπου λευκοκυττάρων) σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων ή παρατεταμένης θεραπείας, σε περίπτωση ιστορικού δυσκρασίας του αίματος, σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης και σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Γενικά:

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι η Metronidazole/Baxter μπορεί να προκαλέσει σκουρόχρωμα ούρα (λόγω μεταβολιτών της μετρονιδαζόλης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δε συνιστάται ταυτόχρονη θεραπεία

Οινόπνευμα: Αντίδραση δισουλφιράμης (θερμότητα, ερυθρότητα, έμετος, ταχυκαρδία).

Οινοπνευματώδη ποτά και φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μη λαμβάνουν οινόπνευμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Metronidazole/Baxter και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά από αυτή εξαιτίας της αντίδρασης δισουλφιράμης (εξάψεις, έμετος, ταχυκαρδία).

Ταυτόχρονη θεραπεία που απαιτεί ειδικές προφυλάξεις

Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (βαρφαρίνη): αύξηση της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα και κίνδυνος αιμορραγίας (ελάττωση του ηπατικού τους καταβολισμού). Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα. Η δόση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετρονιδαζόλη, καθώς και 8 ημέρες μετά τη διακοπή της.

Έχει αναφερθεί μεγάλος αριθμός ασθενών οι οποίοι δείχνουν αύξηση της δράσης των αντιπηκτικών που χορηγούνται από το στόμα, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνουν αγωγή με αντιβιοτικά. Η λοιμώδης και η φλεγμονώδης κατάσταση του ασθενούς, μαζί με την ηλικία του και την καλή γενική του κατάσταση, αποτελούν παράγοντες κινδύνου σε αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος που παίζει η ίδια η νόσος ή η θεραπεία της στην εμφάνιση διαταραχών του χρόνου προθρομβίνης. Ορισμένες κατηγορίες αντιβιοτικών είναι πιθανότερο να προκαλούν αυτή την αλληλεπίδραση, ιδιαίτερα οι φθοροκινολόνες, οι μακρολίδες, οι κυκλίνες, η κοτριμοξαζόλη και ορισμένες κεφαλοσπορίνες.

Βεκουρόνιο (μη εκπολωτικό κουραρομιμητικό): Η μετρονιδαζόλη μπορεί να ενισχύσει τη δράση του βεκουρονίου.

Συνδυασμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη:

5 Φθορο-ουρακίλη: αύξηση της τοξικότητας της 5 φθορο-ουρακίλης λόγω της ελάττωσης της κάθαρσής της.

Λίθιο: Έχει αναφερθεί κατακράτηση λιθίου που συνοδεύεται από πιθανή νεφρική βλάβη σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα λίθιο και μετρονιδαζόλη. Η χορήγηση λιθίου πρέπει να ελαττώνεται ή να διακόπτεται πριν από τη χορήγηση μετρονιδαζόλης. Οι συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο και μετρονιδαζόλη ταυτόχρονα.

Βαρβιτουρικά – Η φαινοβαρβιτάλη θα μπορούσε να προάγει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης.

Η χολεστυραμίνη μπορεί να καθυστερήσει ή να ελαττώσει την απορρόφηση της μετρονιδαζόλης.

Ταυτόχρονη χορήγηση φαινυντοΐνης και μετρονιδαζόλης μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης.

Η σιμετιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης.

Κυκλοσπορίνη – Αναφορές περιπτώσεων δείχνουν ότι ταυτόχρονη θεραπεία με μετρονιδαζόλη και κυκλοσπορίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης και τα επίπεδα της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Η μετρονιδαζόλη μπορεί να ακινητοποιήσει το *Treponema* και επομένως, να οδηγήσει σε ψευδώς θετική δοκιμασία Nelson.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κλινικά δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων που εκτέθηκαν σε μετρονιδαζόλη και δεδομένα από πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική επίδραση. Ωστόσο, υπερβολική χορήγηση νιτροϊμιδαζολενίου στη μητέρα μπορεί να συνδέεται με τον κίνδυνο καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης για το έμβryo ή το νεογνό.

Επομένως, η μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση, εκτός εάν είναι εντελώς απαραίτητη. Η μετρονιδαζόλη αντενδείκνυται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Η μετρονιδαζόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, πρέπει να διακόπτεται είτε ο θηλασμός είτε η μετρονιδαζόλη.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μετά την αγωγή με ενδοφλέβια χορηγούμενη μετρονιδαζόλη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης σύγχυσης, ζάλης, ψευδαισθήσεων ή σπασμών και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα, εφόσον εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με τη δισουλφιράμη ή/και το οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (>1/100, <1/10):

Γαστρεντερική οδός: διάχυτα συμπτώματα δυσανεξίας (όπως ναυτία, έμετος), μεταλλική γεύση, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα και ξηροστομία, μυαλγία.

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (>1/1000, <1/100): λευκοπενία (αναστρέψιμη), κεφαλαλγία και μυϊκή αδυναμία.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (>1/10.000, <1/1000):

Γενικά: πυρετός, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, αναφυλακτική καταπληξία, οίδημα του Quincke, φλυκταίνωση.

Νευρικό: υπνηλία, ζάλη, αταξία, περιφερική νευροπάθεια (κατά την παρατεταμένη χρήση) ή παροδικοί επιληπτοειδείς σπασμοί και εγκεφαλοπάθεια (κυρίως κατά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων), ψευδαισθήσεις. Μετά από κάθε σύμπτωμα από το Κ.Ν.Σ., διακόπτεται αμέσως η θεραπεία.

Αίμα: ακοκκιοκυτταραιμία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, πανκυτταροπενία. Η δυσκρασία του αίματος είναι γενικά αναστρέψιμη, αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις θανάτων.

Ήπαρ: Μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες, χολοστατικός ίκτερος ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδα, έχουν αναφερθεί σπάνιες και αναστρέψιμες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας.

Γαστρεντερικό: βλεννογονίτιδα, επιγαστραλγία, ναυτία, έμετος, διάρροια, ανορεξία.

Ουροποιητικό: σκουρόχρωμα ούρα, δυσουρία, κυστίτιδα

Μάτια: διπλωπία, μυωπία

Αντίδραση Herxheimer

Αλλαγές στην εικόνα του αίματος καθώς επίσης και περιφερική νευροπάθεια που παρατηρήθηκαν μετά από παρατεταμένη χορήγηση ή υψηλές δόσεις ελαττώνονται γενικά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας στους ενήλικες, τα κλινικά συμπτώματα συνήθως περιορίζονται σε ναυτία, έμετος, αταξία και ελαφράς μορφής αποπροσανατολισμό. Στα πρόωρα νεογνά δεν

παρουσιάστηκαν κλινικά ή βιολογικά σημεία τοξικότητας.

Θεραπεία:

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία μετρονιδαζόλης. Η έγχυση μετρονιδαζόλης πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η μετρονιδαζόλη είναι ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ανήκει στη φαρμακοθεραπευτική ομάδα των παραγώνων νιτροϊμιδαζόλης, το οποίο έχει επίδραση κυρίως σε αυστηρά αναερόβιους μικροοργανισμούς. Η δράση αυτή προκαλείται πιθανόν από την αλληλεπίδραση με DNS και διαφόρους μεταβολίτες.

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιμικροβιακά για συστηματική χρήση: παράγωγα ιμιδαζολίου

Κωδικός ATC: J01XD01

και

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιπρωτοζωικά: παράγωγα νιτροϊμιδαζολίου

Κωδικός ATC: P01AB01

Η μετρονιδαζόλη έχει αντιβακτηριακές και αντιπρωτοζωϊκές δράσεις και είναι αποτελεσματική κατά των αναερόβιων βακτηρίων και κατά της *Trichomonas vaginalis* και άλλων πρωτοζώων, συμπεριλαμβανομένων των *Entamoeba histolytica* και *Giardia lamblia*. Δρα αποτελεσματικά και επί των υποχρεωτικώς αναερόβιων βακτηρίων, των οποίων η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) και η ελάχιστη βακτηριοκτόνος πυκνότητα συμπίπτουν, με αποτέλεσμα την ταχύτατη θεραπευτική ανταπόκριση.

Η μετρονιδαζόλη δεν έχει άμεση ανταπόκριση 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 ανεκτό και ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και στους 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.

Αντιμικροβιακό φάσμα:

Οι οριακές τιμές MIC που διαχωρίζουν τους ευαίσθητους από τους μερικώς ευαίσθητους και τους μερικώς ανθεκτικούς μικροοργανισμούς είναι οι ακόλουθες:

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

Η συχνότητα της επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η κατά τόπους πληροφόρηση, ιδιαίτερα κατά την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων. Αυτή η πληροφόρηση παρέχει οδηγίες μόνο κατά προσέγγιση, όσον αφορά στις πιθανότητες που έχει ένας μικροοργανισμός να είναι ευαίσθητος στη μετρονιδαζόλη ή όχι.

Κατηγορίες
<u>Ευαίσθητοι</u>
Gram αρνητικοί αερόβιοι
<i>Helicobacter pylori</i>
Αναερόβιοι
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bifidobacterium</i> >>>ανθεκτικοί (70%)*
<i>Bilophila</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>

Eubacterium*
Fusobacterium
Peptostreptococcus
Prevotella
Porphyromonas
Veillonella
<u>Ανθεκτικοί</u>
Gram θετικοί αερόβιοι
Actinomyces
Αναερόβιοι
Mobiluncus
Propionibacterium acnes
<u>Αντιπαρασιτική δράση</u>
Entamoeba histolytica
Giardia intestinalis
Trichomonas vaginalis

*Είδη που δεν είναι πάντα ευαίσθητα. Η ευαισθησία δεν μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς αντιβιογράμμα.

Εμφανίζεται διασταυρούμενη αντοχή με tindazol.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή: Μετά τη χορήγηση μίας μόνο δόσης των 500 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση μετρονιδαζόλης στο πλάσμα φτάνει στα 14-18 µg/ml περίπου, στο τέλος μιας έγχυσης διάρκειας 20 λεπτών. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση των 3 µg/ml περίπου του 2-υδροξυ-μεταβολίτη στο πλάσμα εξασφαλίζεται μετά από μία μόνο ενδοφλέβια δόση του 1 g. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της μετρονιδαζόλης στο πλάσμα των 17 και 13 µg/ml περίπου επιτυγχάνονται μετά από χορήγηση μετρονιδαζόλης κάθε 8 ή 12 ώρες, αντιστοίχως.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρότερη από 10% και ο όγκος κατανομής $1,1 \pm 0,4$ l/kg.

Μεταβολισμός: Η μετρονιδαζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω υδροξυλίωσης, οξειδωσης και γλυκουρονιδίωσης. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι ο 2-υδρόξυ-μεταβολίτης και ο μεταβολίτης οξικού οξέος και έχουν αντιβακτηριδιακή δράση 10%-30%.

Αποβολή: Περισσότερο από 50% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, ως αμετάβλητη μετρονιδαζόλη (20% της δόσης περίπου) και με τη μορφή μεταβολιτών της. Περίπου 20% της δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Η κάθαρση είναι $1,3 \pm 0,3$ ml/λεπτό/kg, ενώ η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 0,15 ml/λεπτό/kg. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής μετρονιδαζόλης στο πλάσμα είναι περίπου 8 ώρες και του 2-υδρόξυ-μεταβολίτη περίπου 10 ώρες.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών: Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της μετρονιδαζόλης στο πλάσμα δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο μπορεί να είναι αυξημένη για τον 2-υδρόξυ-μεταβολίτη και τον μεταβολίτη οξικού οξέος. Στην περίπτωση της αιμοκάθαρσης, η μετρονιδαζόλη απεκκρίνεται ταχέως και ο χρόνος ημιζωής αποβολής στο πλάσμα μειώνεται σε 2,5 ώρες περίπου. Η περιτοναϊκή κάθαρση δε φαίνεται να επηρεάζει την αποβολή της μετρονιδαζόλης και των μεταβολιτών της.

Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, ο μεταβολισμός της μετρονιδαζόλης αναμένεται να μειωθεί, οδηγώντας σε αύξηση του χρόνου ημιζωής αποβολής στο πλάσμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η κάθαρση μπορεί να μειωθεί έως και 65% περίπου, έχοντας ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετρονιδαζόλης στο σώμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη στα πειραματόζωα σε μεγάλες δόσεις εμφανίζει τερατογόνο δράση. Η μεταλλαξιγόνο δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης έχει αποδειχθεί σε σειρά συστημάτων βακτηριακών δοκιμασιών *in vitro*.

Σε δοκιμασίες *in vivo*, δεν προκάλεσε τη 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 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Disodium phosphate dodecahydrate

Citric acid monohydrate

Sodium chloride

Water for Injections

6.2 Ασυμβατότητες

Απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από αυτά που αναφέρονται στην ενότητα 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείστε τον περιέκτη στην εξωτερική συσκευασία, ώστε να είναι προστατευμένος από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστικός σάκος Clear-Flex από Πολυπροπυλένιο, Πολυαμίδιο και Πολυαιθυλένιο

Το μέγεθος σάκου είναι: 100 ml

Περιεχόμενο εξωτερικού κιβωτίου: 20 σάκοι των 100 ml, 50 σάκοι των 100 ml και 60 σάκοι των 100 ml.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Χρησιμοποιήστε μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές, χωρίς ορατά σωματίδια και εάν ο περιέκτης δεν έχει υποστεί βλάβη. Χορηγήστε αμέσως, μετά την εισαγωγή της συσκευής έγχυσης.

Μην απομακρύνετε τη μονάδα από τον επιθύλακα, μέχρι να είναι έτοιμη προς χρήση.

Ο εσωτερικός σάκος διατηρεί τη στεριότητα του προϊόντος.

Μη χρησιμοποιείτε πλαστικούς περιέκτες σε εν σειρά συνδέσεις. Τέτοια χρήση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εμβολισμό από αέρα, λόγω του υπολειπόμενου αέρα που εξάγεται από τον πρώτο περιέκτη, πριν ολοκληρωθεί η χορήγηση του υγρού από το δεύτερο περιέκτη.

Το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με αποστειρωμένα εργαλεία, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Τα εργαλεία θα πρέπει να επαλειφθούν με το διάλυμα, προκειμένου να αποφευχθεί η εισαγωγή αέρα στο σύστημα.

Σε ασθενείς που υποστηρίζονται από ενδοφλέβια υγρά, η Metronidazole/Baxter μπορεί να αραιωθεί με κατάλληλους όγκους διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, δεξτρόζης 5% – διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, δεξτρόζης 5% w/v ή διαλύματα χλωριούχου καλίου για ενδοφλέβια έγχυση (20 και 40 mmol/l).

Η χρήση λανθασμένης τεχνικής χορήγησης μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση πυρετικών αντιδράσεων, λόγω της πιθανής εισαγωγής πυρετογόνων. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα.

Απορρίψτε μετά από την πρώτη χρήση.

Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα.

Μην επανασυνδέετε μερικώς χρησιμοποιημένους σάκους.

1. Άνοιγμα

- α. Αφαιρέστε τον περιέκτη Viaflo από τον επιθύλακα του ακριβώς πριν τη χρήση.
- β. Ελέγξτε για μικροδιαρροές πιέζοντας σταθερά τον εσωτερικό σάκο. Εάν διαπιστωθεί διαρροή, απορρίψτε το διάλυμα, καθώς η στειρότητα μπορεί να έχει επηρεαστεί.
- γ. Ελέγξτε το διάλυμα ως προς τη διαύγεια και την απουσία ξένων σωματιδίων. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει ξένα σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα.

2. Προετοιμασία για τη χορήγηση

Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένα υλικά για την προετοιμασία και τη χορήγηση.

- α. Αναρτήστε τον περιέκτη από το ειδικό στήριγμα.
- β. Απομακρύνετε την πλαστική ασφάλεια από τη θυρίδα εξόδου στη βάση του περιέκτη:
 - πιάστε το μικρό πτερύγιο στο λαιμό της θυρίδας με το ένα χέρι,
 - πιάστε το μεγάλο πτερύγιο στο πώμα με το άλλο χέρι και στρίψτε,
 - το πώμα θα τιναχθεί.
- γ. Εφαρμόστε άσηπτη τεχνική για τη ρύθμιση της έγχυσης.
- δ. Συνδέστε τη συσκευή χορήγησης. Συμβουλευθείτε τις πλήρεις οδηγίες της συσκευής για τη σύνδεση, την προετοιμασία της συσκευής και τη χορήγηση του διαλύματος.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα & στην Κύπρο

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.

Μετσόβου 3

141 21 Ν. Ηράκλειο - Αττική

ΤΗΛ.: 210 28 80 000

Αντιπρόσωπος στην Κύπρο

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd

Τ.Θ. 51318, 3301 Λεμεσός

ΚΥΠΡΟΣ

ΤΗΛ.: 25 37 24 25

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Στην Ελλάδα: 39649/21-9-2009

Στην Κύπρο: 19615

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Στην Ελλάδα: 09-02-1999 / 21-02-2009

Στην Κύπρο: 30-04-2004 / 14-05-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

17-08-2011