RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLAGYL 500 mg ovuli
FLAGYL 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ovulo contiene: metronidazolo 500 mg.
Ogni compressa contiene: metronidazolo 250 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ovuli
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flagyl 250 mg compresse:

- Uretriti e vaginiti sintomatiche da Trichomonas vaginalis.
- Eradicazione dell'Helicobacter pylori (nell'ambito di un appropriato protocollo terapeutico)

Flagyl 500 mg ovuli: Trattamento topico delle vaginiti da Trichomonas vaginalis.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uretriti e vaginiti sintomatiche da Trichomonas vaginalis:

Per via orale (sia nella donna che nell'uomo). Studi recenti indicano come preferibile la somministrazione del metronidazolo in dosi non superiori ai 2 g, ossia 8 compresse ripartite opportunamente in 4 somministrazioni in una unica giornata.

Per via locale vaginale - 1 ovulo tutte le sere introdotto profondamente, per 10 giorni, senza interruzioni anche durante il periodo mestruale. L'impiego topico può essere usato come trattamento complementare risultando efficace ai fini di prevenire le recidive.

Eradicazione dell'Helicobacter pylori:

Adulti

Il metronidazolo si è rivelato efficace e ben tollerato, quando impiegato nell'ambito di un protocollo terapeutico appropriato (in genere associato con inibitori della pompa protonica e altri antibiotici), a dosaggi compresi tra 1000 e 1500 mg (4-6 compresse) suddivise in 2-3 somministrazioni giornaliere e per periodi compresi tra 7 e 14 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (ad altri derivati nitroimidazolici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
Soggetti con discrasie ematiche o con malattie del S.N.C. in fase attiva. Gravidanza accertata o presunta.
Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel caso di gravi reazioni di ipersensibilità (per esempio shock anafilattico), (vedere anche paragrafo 4.8.), il trattamento con Flagyl deve essere interrotto immediatamente e deve essere intrapreso il trattamento di emergenza previsto da parte di personale sanitario qualificato.

Durante il trattamento le urine possono assumere un colore rossiccio-marrone dovuto a pigmenti solubili del farmaco.
Il prodotto ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali vedere paragrafo 5.3) , pertanto la necessità di trattamenti prolungati e ripetuti deve essere attentamente valutata

Usare con cautela in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità epatica e renale.

Una terapia prolungata con il metronidazolo può essere associata a depressione del midollo osseo con conseguente compromissione dell'emopoiesi. Durante una terapia prolungata deve essere attentamente monitorata la conta delle cellule ematiche.

A causa del rischio di aggravamento, il metronidazolo deve essere utilizzato anche in pazienti con malattie attive o croniche gravi del sistema nervoso periferico e centrale solo se i suoi benefici attesi superano in modo evidente i rischi potenziali.
Attacchi convulsivi e, mioclono e neuropatia mioclonica e periferica, quest'ultima prevalentemente caratterizzata principalmente da intorpidimento o parestesia di un'estremità, sono state riportate in pazienti trattati con il metronidazolo. La comparsa di segni neurologici anormali richiede la valutazione immediata del rapporto beneficio/rischio della continuazione della terapia. Vedere anche paragrafo 4.8.

Con medicinali contenenti metronidazolo per uso sistemico sono stati segnalati casi di epatotossicità severa/insufficienza epatica acuta, comprendenti casi con esito fatale, con esordio molto rapido dopo l'inizio del trattamento in pazienti affetti da sindrome di Cockayne. Pertanto, in questa popolazione metronidazolo deve essere utilizzato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e solo in mancanza di trattamenti alternativi. Le analisi della funzionalità epatica devono essere effettuate appena prima dell'inizio della terapia, durante e dopo la fine del trattamento, fino a quando i parametri della funzionalità epatica non saranno rientrati nella norma o non saranno raggiunti i valori al basale. Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente durante il trattamento, il farmaco deve essere interrotto.

I pazienti affetti da sindrome di Cockayne devono essere avvisati della necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziali lesioni epatiche e di interrompere il trattamento con metronidazolo.

In corso di terapia con metronidazolo si sono verificati rari episodi di gravi reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) o la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Se si manifestano segni o sintomi di SJS, TEN o AGEP la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata.

I pazienti con insufficienza renale tollerano generalmente bene il metronidazolo. Tuttavia, in presenza di gravi alterazioni della funzionalità renale, è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco. I pazienti con malattie epatiche severe metabolizzano lentamente il metronidazolo con un risultante accumulo sia di metronidazolo sia dei suoi metaboliti nel plasma; in questi pazienti pertanto è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Flagyl 250 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' sconsigliabile l'assunzione di alcool durante il trattamento in quanto l'associazione con metronidazolo può dare origine ad una sindrome disulfiram-simile con nausea, vomito e crampi addominali.
Il metronidazolo non deve essere somministrato a pazienti che hanno assunto disulfiram nelle precedenti due settimane. Sono state segnalate reazioni psicotiche in pazienti in trattamento concomitante con metronidazolo e disulfiram.
Il metronidazolo potenzia l'attività del warfarin e di altri anticoagulanti orali cumarinici (ad es. acenocumarolo, dicumarolo, fenprocumone) con il risultato di un prolungamento del tempo di protrombina; è necessario quindi modificare le dosi in casi di pazienti trattati contemporaneamente con tali farmaci e metronidazolo e monitorare il tempo di protrombina.
L'associazione tra metronidazolo e litio provoca un aumento della litiemia. La terapia con litio deve perciò essere interrotta in caso di somministrazione concomitante di metronidazolo; in caso si renda necessaria la contemporanea somministrazione di litio e metronidazolo, i pazienti devono essere sottoposti a regolare monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di litio, creatinina e dosaggio di elettroliti.
La somministrazione simultanea di farmaci che inducono enzimi microsomiali epatici (es. fenotina e fenobarbital) può accelerare l'eliminazione del metronidazolo con conseguente riduzione dei livelli ematici del farmaco.
Il metronidazolo riduce la clearance del 5-fluorouracile e può pertanto risultare in un'aumentata tossicità del 5-fluorouracile.
La somministrazione contemporanea di metronidazolo e ciclosporina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche o ematiche di ciclosporina con conseguente aumento del rischio di tossicità, per inibizione competitiva degli enzimi epatici coinvolti nel suo metabolismo (enzima citocromiale CYP3A4)
Farmaci che inibiscono il metabolismo del metronidazolo, come la cimetidina, possono causare un prolungamento dell'emivita plasmatica del farmaco e quindi un incremento della concentrazione di metronidazolo nel plasma.
L'uso concomitante del metronidazolo con tacrolimus può indurre un aumento del rischio di prolungamento del tratto QT, aritmie e un aumento dei livelli plasmatici del tacrolimus, con conseguente aumento della sua tossicità, per inibizione farmacometabolica (inibizione dell'enzima citocromiale CYP3A4) da parte del metronidazolo.

La somministrazione di metronidazolo a pazienti in trattamento con farmaci noti per gli effetti di prolungamento dell'intervallo QT è da evitare, in quanto potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT.
Tenendo conto dell´effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'esposizione al metronidazolo, la somministrazione contemporanea di metronidazolo con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto la sua efficacia potrebbe venire diminuita.
La somministrazione concomitante di metronidazolo e carbamazepina, può aumentare la concentrazione plasmatica della carbamazepina per inibizione farmacometabolica. Durante gli studi clinici l'associazione farmacologica ha determinato la comparsa di effetti tossici a carico del sistema nervoso centrale.
Metronidazolo, in quanto riduttore del metabolismo dell'alcol, non deve essere somministrato ai pazienti trattati con amprenavir soluzione orale a causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità dell'eccipiente glicole propilenico.
L'uso concomitante di metronidazolo, norfloxacina e micofenolato mofetile riduce l'esposizione al micofenolato mofetile. Non si è osservata invece alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacina e metronidazolo separatamente.
La somministrazione concomitante di metronidazolo e preparati erboristici a base di silimarina può indurre una riduzione della biodisponibilità del metronidazolo e ridurne l'efficacia.
La somministrazione concomitante di metronidazolo e degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina) può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi può causare ergotismo.
L'uso concomitante di metronidazolo e di busulfano ad alte dosi può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di busulfano, con conseguente tossicità del busulfano.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per i suoi effetti neurologici il metronidazolo può compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie del sistema emolinfopoietico
Agranulocitosi, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia

Disturbi del sistema immunitario
Anafilassi, angioedema, orticaria, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Anoressia

Disturbi psichiatrici
Disordini psicotici, inclusa confusione e allucinazioni, umore depresso, libido diminuita

Patologie del sistema nervoso
Encefalopatia (confusione, febbre, cefalea, allucinazioni, paralisi, leggera sensibilità, disturbi alla vista e nel movimento, collo rigido) e sindrome cerebellare subacuta (atassia, disartia, alterazione dell'andatura, nistagmo e tremore), che possono risolversi con l'interruzione del trattamento. Durante una terapia prolungata con metronidazolo sono stati riportati casi di neuropatia periferica sensoriale o convulsioni epilettiche transitorie. Nella maggior parte dei casi la neuropatia è scomparsa quando il trattamento è stato interrotto o il dosaggio diminuito.
Cefalea, sonnolenza, vertigini, atassia, Meningite asettica.

Patologie dell'occhio
Disturbi della vista come diplopia e miopia, in molti casi transitorie. Neuropatia/ neurite ottica.

Patologie cardiache
Tachicardia, palpitazioni.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Compromissione dell'udito ,perdita dell'udito (incluso senso neurale), tinnito.

Patologie gastrointestinali
Patologie del gusto, mucosite orale, alterazione del colore della lingua, nausea, vomito, dolore epigastrico, diarrea, secchezza delle fauci, glossite, stomatite.

Patologie epatobiliari
Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina) epatite colestatica, danno epatocellulare, ittero e pancreatite (casi di insufficienza epatica che hanno richiesto il trapianto di fegato sono stati riportati in pazienti in trattamento con metronidazolo in combinazione con altri antibiotici).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eruzioni cutanee, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), prurito, arrossamento, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), eruzione fissa da farmaci.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo
Mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie
Urina di colore scuro (dovuta ad un metabolita del metronidazolo), disuria, cistite, poliuria, piuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Congestione nasale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del

rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Somministrazioni di metronidazolo fino a 12g per dose sono stati riportati in casi di tentato suicidio e sovradosaggio involontario. I sintomi riportati erano limitati a vomito , atassia e leggero disorientamento. Non vi è uno specifico antidoto al sovradosaggio di metronidazolo. In caso di sospetto notevole sovradosaggio un trattamento sintomatico e di supporto deve essere intrapreso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiprotozoari – derivati nitroimidazolici
codice ATC: P01AB01
Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi ed antisettici ginecologici – derivati imidazolici
codice ATC: G01AF01

Flagyl (metronidazolo) chemioterapico di sintesi per il trattamento delle infezioni da Trichomonas vaginalis, è dotato di una spiccata attività tricomonicida ma non interferisce con la flora vaginale utile (bacillo di Doderlein).
Data la sua efficacia per via orale Flagyl è attivo anche nelle uretriti maschili da Trichomonas.
Il metronidazolo è conosciuto anche per le sue attività nei confronti di protozoi anaerobi quali Giardia e Entamoeba; esso viene oggi utilizzato con successo anche come antibatterico nel trattamento di infezioni sostenute da microrganismi anaerobi, tanto Gram-positivi quanto Gram-negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il farmaco si assorbe ottimamente a livello intestinale dopo somministrazione orale e determina livelli ematici molto elevati e persistenti; dopo 0,5 g di metronidazolo si riscontra un picco ematico di 15 μg/ml.
L'elevato assorbimento per via orale consente di ottenere un'alta concentrazione di chemioterapico non metabolizzato e quindi attivo nelle urine. Possono essere perciò aggrediti anche i flagellati che si trovano nelle ultime vie urinarie e che non sono raggiungibili mediante il solo trattamento vaginale locale.
Il metronidazolo presenta un basso legame con le sieroproteine (circa 10%), diffonde bene in quasi tutti i tessuti e supera ottimamente la barriera emato-liquorale (80%).
Viene eliminato prevalentemente per via renale (70%), una discreta quantità viene eliminata attraverso la secrezione vaginale (15%), una piccola parte viene escreta anche con la saliva e con il latte.
L'emivita plasmatica è di circa 8 ore dopo somministrazione orale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi convenzionali di tossicità acuta, tossicità per somministrazioni ripetute, e tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il metronidazolo non presenta particolari rischi per l'uomo.

Gli studi di mutagenesi hanno mostrato che il metronidazolo è mutageno nei batteri (positività al test di Ames) ma non degli animali.
Inoltre il metronidazolo ha dimostrato proprietà cancerogena nei roditori solo in particolari condizioni sperimentali (trattamenti ad alte dosi e per periodi prolungati).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- **Flagyl 500 mg ovuli:** gliceridi semisintetici solidi.
- **Flagyl 250 mg compresse:** amido di mais; polivinilpirrolidone; cellulosa microgranulare; sodio croscarmellosio; magnesio stearato; **lattosio**.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Ovuli: 2 anni
Compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Ovuli: conservare a temperatura inferiore a 30°C e nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.
Compresse: conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 10 ovuli da 500 mg
- 20 compresse da 250 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.R.L., Via Fratelli Cervi, 8, 27010 – Valle Salimbene – PAVIA (PV)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Flagyl 500 mg ovuli - 10 ovuli – AIC n. 018505040
- Flagyl 250 mg compresse - 20 compresse – AIC n. 018505038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 27 febbraio 1961
Rinnovo: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2019