

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Полгил 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Polgyl 500 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 5 mg метронидазол (*metronidazole*).
Всеки 100 ml инфузионен разтвор съдържа 500 mg метронидазол (*metronidazole*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

В 100 ml инфузионен разтвор се съдържат 14,8 mmol (340 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, почти безцветен до светложълт, стерилен, изотоничен, инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Полгил е показан за лечение и превенция на инфекции при възрастни и деца, за които е доказано или се предполага, че са причинени от чувствителни към действието на метронидазол микроорганизми и когато е налице клинично обоснована необходимост от провеждане на парентерално лечение.

Полгил успешно се прилага при лечение на:

- интраабдоминални инфекции след оперативни интервенции на дебелото черво, при перитонит, гнойни възпаления на тазовата кухина (абсцес, флегмон);
- гинекологични инфекции (напр. след хистеректомия и др. гинекологични операции)
- пуерперална треска.

Полгил се прилага също при:

- сепсис, особено ако произлиза от стомашно-чревния тракт или женските полови органи
- некротизираща пневмония;
- мозъчни абсцеси;
- остеомиелит;
- ендокардит.

Полгил е показан особено:

- при тежки анаеробни инфекции;
- като профилактично лечение преди хирургични интервенции, особено при доказани или предполагаеми инфекции като перитонит или гнойни възпаления, локализиращи под диафрагмата (субфреничен абсцес) или в малкия таз (абсцеси);
- като профилактично лечение преди хирургични интервенции, ако се очаква контаминация с анаеробни бактерии (напр. произхождащи от стомашно-чревния тракт, женските полови органи или орофарингеалната кухина).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рез. № 20230202

Разрешение №

BG/MA/MP - 63957 / 20-11-2023

Оборонит №



Приложението на продукта следва да бъде съобразено с националните и локални ръководства и насоки за провеждане на антибактериална терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на метронидазол зависи от вида и тежестта на инфекцията, от възрастта и телесното тегло на пациента, както и от клиничния отговор.

Освен ако не е предписано друго, следните препоръки за дозиране са приложими:

Инфекции с анаеробни патогени

Възрастни и деца на възраст > 12 години:

Препоръчителна дневна доза за пациент с телесно тегло от около 70 kg, 1500 mg метронидазол (еквивалентни на 300 ml инфузионен разтвор) веднъж дневно, за време не по-малко от 1 час или 500 mg метронидазол (еквивалентни на 100 ml инфузионен разтвор) три пъти дневно, под формата на бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml на минута (еквивалентни на 25 mg метронидазол), съответстващи на 22,5 mg метронидазол/kg телесно тегло/дневно.

Деца на възраст < 12 години

Препоръчителна дневна доза, изчислена на база 22,5 mg (еквивалентни на 4,5 ml инфузионен разтвор) метронидазол/kg телесно тегло/дневно, се прилага веднъж дневно или 7,5 mg (еквивалентни на 1,5 ml инфузионен разтвор) метронидазол/kg телесно тегло през 8 часа, под формата на бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml на минута.

Пред- и след-оперативна подготовка

Периоперативно се препоръчва прилагане на еднократна доза от 100 ml до 300 ml Полгил като бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml на минута, съответстваща на 500 mg до 1500 mg метронидазол непосредствено преди операцията.

Пациенти с увредена бъбречна функция

При различна по степен бъбречна недостатъчност нараства отделянето на метронидазол във фекалиите чрез жлъчката, намаляване на дозата не е необходимо.

Пациенти с увредена чернодробна функция

В случай на тежка чернодробна недостатъчност, отделянето на метронидазол се забавя. Ето защо е необходимо пациентът да се следи внимателно и редовно да се проверяват нивата на медикамента в кръвта. Дневната доза Полгил трябва да бъде намалена до една трета и може да се прилага веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на пациенти в старческа възраст. Особено при високи дози, въпреки че има ограничена информация за адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Продуктът се прилага като интермитентна или продължителна бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml/min (максимум 100 ml в рамките на 20 минути).

Възможно е едновременното интравенозно приложение на подходящи антибиототици, но като се прилагат поотделно.

Продължителност на терапията



Лечението с Полгил не трябва да продължава повече от 10 дни. Само в отделни случаи и при особено прецизно поставена диагноза, продължителността на приложение може да бъде увеличена. В зависимост от клиничната и бактериологичната оценка, лекарят може да реши да удължи лечението, например с цел ликвидиране на инфекция на места, които не могат да бъдат дренирани или са уязвими на повторно заразяване по ендогенен път от анаеробни патогени в червата, орофаринкса или гениталния тракт. Лечението може да се повтаря, но рядко. Ограничаването на продължителността на лечение се налага, тъй като не трябва да се изключва възможността за въздействие върху човешките герминативни клетки, а и при проучвания с животни е наблюдавано нарастване на някои тумори.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метронидазол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към нитроимидазоли;

Полгил не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към метронидазол или други нитроимидазолови деривати или към някое от помощните вещества в състава на лекарствения продукт. Въпреки това, може да има изключителни случаи на живото застрашаващи инфекции и когато други лекарствени продукти са без ефект, лекарят може да прецени, че прилагането на Полгил е от съществено значение.

Необходима е внимателна преценка на съотношението полза/риск преди прилагане на Полгил при пациенти с тежко чернодробно увреждане, нарушена хемогенеза и заболяване на централната или периферната нервна система.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Метронидазол няма директна активност срещу аеробни или факултативно-анаеробни бактерии.

Препоръчва се редовно проследяване на клиничните и лабораторните показатели ако е преценено, че прилагането на Полгил е необходимо за период по-голям от 10 дни.

Възможно е след елиминиране на *Trichomonas vaginalis* да остане персистираща гонококова инфекция.

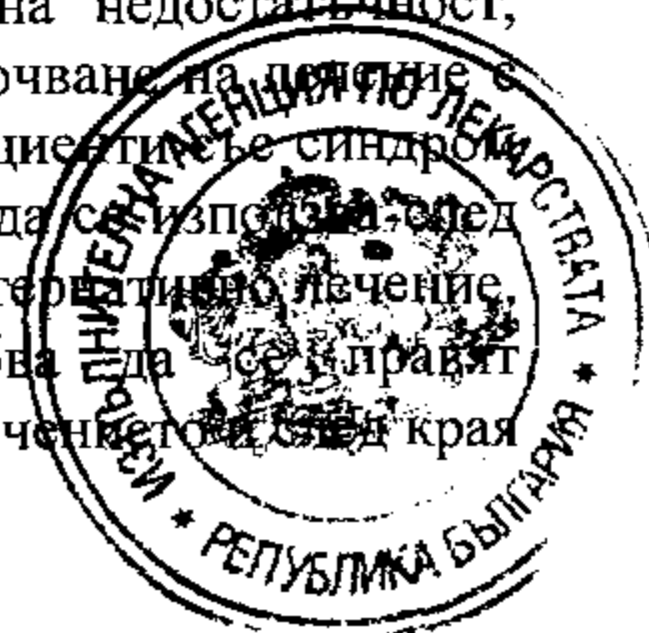
Приложение при пациенти с чернодробни заболявания

Метронидазол се метаболизира в значителна степен в черния дроб по пътя на оксидацията. Продуктът трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с чернодробни заболявания и особено такива с чернодробна недостатъчност, тъй като е възможно в резултат на забавения метаболизъм да се повишат плазмените концентрации на метронидазол и неговите метаболити. Сигнификантно кумулиране може да се наблюдава при пациенти с чернодробна енцефалопатия, поради което е необходимо намаляване на дневната доза с 1/3 и прилагането и като еднократна доза.

При продължително приложение (над 10 дни) при лица с чернодробни нарушения е необходим редовен контрол на чернодробната функция.

Хепатотоксичност при пациенти със синдром на Соскаупе

Съобщени са случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход, с много бързо начало след започване на лечение с продукти, съдържащи метронидазол за системно приложение, при пациенти със синдром на Соскаупе. Поради това при тази популация метронидазол трябва да се използва след внимателна оценка на съотношението полза/риск и само ако липсва алтернативно лечение. Изследвания на чернодробните функционални показатели трябва да се правят непосредствено преди началото на лечението, през цялото време на лечението и след края



на лечението, докато чернодробните функционални показатели достигнат нормалните си стойности или докато се достигнат изходните стойности. Ако чернодробните функционални показатели се повишат значително по време на лечението, приемът на лекарството трябва да се преустанови.

Пациентите със синдром на Соскаупе трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб и да спрат приема на метронидазол (вж. точка 4.8).

Приложение при пациенти с бъбречни заболявания

Метронидазол се екскретира основно чрез бъбреците, но липсват данни за удължаване на плазмения полуживот на продукта при бъбречна недостатъчност. Поради забавеното елиминиране на продукта и неговите метаболити при тези пациенти се наблюдава задържане на метаболити на метронидазол, но клиничното значение на този процес е неизвестно.

При пациенти на хемодиализа, метронидазол и неговите метаболити ефективно се елиминират от организма в хода на хемодиализа с продължителност от 8 часа, поради което метронидазол трябва да бъде приложен повторно незабавно след процедурата.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на интермитентна перитонеална диализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа.

Приложение при пациенти със заболявания на нервната система

Метронидазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активно или тежко хронично заболяване на периферната нервна система (ПНС) и централната нервна система (ЦНС). Има изолирани съобщения за появата на припадъци и периферни невропатии, главно скованост и парестезия на крайниците по време на лечението с метронидазол. В много редки случаи, особено при продължително лечение с метронидазол във високи дози, структурни церебеларни лезии със съответните симптоми (вж. точка 4.8) могат да се видят чрез магнитно-резонансна томография (MRI); прекратяването на лечението с метронидазол обикновено води до облекчаване на симптомите и разрешаване на структурните лезии. При наличие на неврологични разстройства, съотношението полза/риск трябва да бъде преразгледано незабавно по отношение на продължаването на терапията с метронидазол.

По време на лечението с метронидазол, понякога може да се появи левкопения, гранулоцитопения, и в много редки случаи агранулоцитоза и тромбоцитоза. По тази причина се препоръчва редовно проследяване на кръвната картина в случай на продължително лечение с метронидазол.

В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, напр. анафилактичен шок, прилагането на Полгил трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се предприемат обичайните спешни мерки от квалифициран персонал.

Появата на тежка и персистираща диария по време на лечението с Полгил или през следващите седмици може да се дължи на псевдомембранозен ентероколит (в повечето случаи причинен от *Clostridium difficile*, който може да бъде животозастрашаващ (вж. точка 4.8). В този случай лечението с Полгил трябва да бъде преустановено незабавно и да се започне съответно лечение. Лекарствени продукти, потискащи перисталтиката трябва да се избягват.

Полгил съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 14,8 mmol (340 mg) натрий във всяка 100 ml инфузионен разтвор, които са еквивалентни на 17,0 % от препоръчвания дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при назначаването на лекарството с контролиран прием на натрий и в случаите, когато се изисква ограничаване на течностите.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти

Метронидазол потенцира действието на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, поради което тяхната доза трябва да бъде редуцирана съответно. Препоръчва се проследяване и контрол на протромбиновото време. Няма данни за взаимодействия между метронидазол и хепарин.

Алкохол

По време на лечението с метронидазол не трябва да се консумират алкохолни напитки, тъй като могат да възникнат реакции на свръхчувствителност като зачервяване на главата и врата, гадене, повръщане, главоболие и замаяване (дисулфирам-подобни реакции).

Фенитоин

Метронидазол потиска метаболизма на едновременно прилагания фенитоин, в резултат на което плазмената концентрация на фенитоин се увеличава. Едновременно с това, фенитоин намалява ефективността на метронидазол.

Барбитурати

Едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи барбитурати (хексобарбитал или фенобарбитал) води до намаляване ефективността на метронидазол.

Литий-съдържащи продукти

Необходимо е да се подходи с внимание, когато се прилагат лекарствени продукти, съдържащи литий, тъй като е докладвано за повишаване на серумните концентрации на литий, водещо до признаци на литиева токсичност (треперене, гърчове). Задържането на литий е придружено с доказателства за възможно бъбречно увреждане. Поради това лечението с литий трябва да се намали или да се преустанови преди прилагането на метронидазол. Плазмените концентрации на литий, креатинин и електролити трябва да бъдат проследявани при пациенти, подложени на лечение с литий, докато им се прилага метронидазол.

Циметидин

Циметидин удължава плазмения полуживот на метронидазол, поради забавяне на неговия чернодробен метаболизъм.

Дисулфирам

При едновременно приложение на метронидазол и дисулфирам съществува риск от развитие на психоза и чувство на обърканост.

5-флуороурацил

Метронидазол намалява клирънса на 5-флуороурацил, което може да повиши токсичността на последния.

Циклоспорин

При пациенти, приемащи циклоспорин е налице риск от повишение на серумните концентрации на циклоспорин. Необходимо е мониториране на плазмените концентрации на циклоспорин и стойностите на креатинина при едновременно приложение на циклоспорин и метронидазол.

Бусулфам

Не може да бъде изключено повишение на плазмените концентрации на бусулфам, което може да доведе до значима токсичност на последния при едновременно приложение с метронидазол.

Карбамазепин

Метронидазол потиска метаболизма на карбамазепин, което води до увеличаване на плазмената концентрация на карбамазепин.



Такролимус

Едновременното приложение с метронидазол води до увеличаване на плазмените нива на такролимус, които трябва често да се мониторират както и бъбречната функция, особено в началото и в края на лечението с метронидазол при пациенти, които са на определена терапия с такролимус.

Амиодарон

Докладвани са удължаване на QT-интервала и „Torsade de pointes“ при едновременно прилагане на метронидазол и амиодарон. Препоръчва се редовно проследяване на ЕКГ. Пациентите на амбулаторно лечение трябва да се консултират със своя лекар при поява на симптоми на „Torsade de pointes“ като сънливост, сърцебиене и синкоп.

Микофенолат мофетил

Вещества, подобни на антибиотиците, които променят чревната флора могат да намалят пероралната бионаличност на микофеноловата киселина. Препоръчва се строг мониторинг по отношение намаляване на имunosупресивния ефект на микофеноловата киселина при едновременно прилагане с антиинфекциозни средства.

Други антибиотици

Съобщава се за умерено синергично действие при комбинирано лечение на метронидазол и антибиотици като тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, аципуреидо-пеницилини и рифампицин.

Съществува ясно изразен синергизъм между метронидазол и налидиксовата киселина.

Не се съобщава за антагонистични ефекти. При проучвания с животни (50% ефективна доза) не е отчетен антагонизъм между метронидазол и новобиоцин, цефалексин, хлорамфеникол, рифампицин, налидиксова киселина и ко-тримоксазол.

Лабораторни тестове

Метронидазол може да повлияе върху определени изследвания на серумните биохимични показатели, като ГОТ, водещо до намаляване на стойностите им.

При едновременно приложение на метронидазол и ампицилин, стрептомицин, гентамицин и фузидова киселина не са докладвани промени в лабораторните изследвания (*in vitro*).

В зависимост от използвания метод, резултатите от анализите на някои чернодробни показатели (AST, ALT, LDH), триглицериди и глюкоза могат да покажат недостоверно ниски стойности при пациенти, лекувани с метронидазол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни или има ограничени данни от употребата на метронидазол при бременни жени. Метронидазол не трябва да се прилага през първия триместър на бременността.

В другите периоди на бременността, продуктът може да се прилага след внимателна преценка на съотношението потенциална полза за майката/възможен риск за плода и новороденото.

Кърмене

Метронидазол се екскретира с майчиното мляко, поради което кърменето трябва да се прекрати за времето на лечение с продукта.

Фертилитет

Данни от изследвания при животни показват, че метронидазол води до обратимо инхибиране на сперматогенезата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Полгил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои от възможните нежелани реакции, свързани с приложението на метронидазол (замаяност, сънливост, потиснатост, халюцинации, конвулсии, транзиторни зрителни нарушения) могат да повлияят негативно способността за шофиране и работа с машини.

Това се отнася особено за нежеланите реакции, които са резултат на взаимодействията на метронидазол и алкохол при едновременното им приложение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, са подредени по системо-органи класове и оценката е върху следната наблюдавана честота:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Сериозни нежелани лекарствени реакции възникват рядко при препоръчаната стандартна схема на лечение, по-скоро при по-високи дози. Необходимо е специалистите, провеждащи лечение с продължителност по-голяма от препоръчаната да оценяват периодично съотношението между терапевтичната полза и риска от развитие на периферна невропатия.

Най-често срещаните нежелани реакции са гадене, нарушения на вкуса, както и риск от развитие на невропатии в случай на продължително лечение.

Възможните нежелани реакции, свързани с приложението на метронидазол са:

Инфекции и инфестации

Редки: суперинфекция с *Candida* в гениталната област.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: левкопения и гранулоцитопения, тромбоцитопения;

Много редки: агранулоцитоза, апластична анемия (в изолирани случаи).

При продължителна употреба се препоръчва редовно да се следи кръвната картина.

Нарушения на имунната система

Нечести: слаби до умерени реакции на свръхчувствителност като сърбеж, уртикария, еритема мултиформе, ангиоедем, повишена температура;

Много редки: тежки остри системни реакции на свръхчувствителност: анафилактични реакции до анафилактичен шок в изключителни случаи;

С неизвестна честота: синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: анорексия.

Психични нарушения

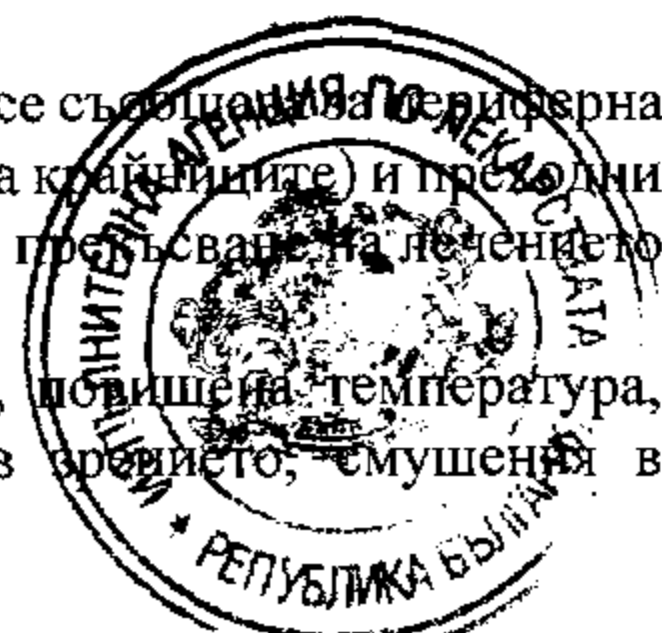
Нечести: психични разстройства, включително и халюцинации, тревожност и депресия.

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, световъртеж, сънливост, безсъние.

По време на интензивно и/или продължително лечение с метронидазол се съобщава за периферна сензорна невропатия (напр. скованост, болка и усещане за изтръпване на крайниците) и преходни епилептични припадъци. В повечето случаи невропатията изчезва след прекъсване на лечението или след намаляване на дозата.

Много редки: асептичен менингит, енцефалопатия (напр. объркване, повишена температура, главоболие, парализа, чувствителност към светлината, смущения в зрението, смущения в



движенията, скованост на врата) и подостър малкомозъчен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушения на походката, нистагъм, треперене), които обикновено отзвучават след намаляване на дозата или преустановяване на лечението (виж т.4.4).

Нарушения на очите

Нечести: нарушено зрение, двойно виждане, късогледство;

С неизвестна честота: спазъм на околомоторния нерв, оптична невропатия.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: гадене, повръщане, диария, глосит, стоматит, оригване с горчив вкус, метален вкус в устата, стомашно-чревни смущения, обложен език;

Много редки: тежка и персистираща диария по време на или след лечението. Може да се дължи на псевдомембранозен ентероколит (в повечето случаи причинен от *Clostridium difficile*), който може да бъде животозастрашаващ (виж т.4.4.);

С неизвестна честота: Панкреатит, който е обратим при прекъсване на лечението.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: чернодробни нарушения напр. увеличаване на трансаминазите или нивата на билирубина в серума;

Много редки: холестатичен хепатит, жълтеница, обратима при прекъсване на лечението.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: миалгия, артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: потъмняване на урината (предизвикано от метаболит на метронидазола);

Редки: дизурия, цистит, инконтиненция на урината.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка и дразнене на мястото на приложение, тромбофлебит.

Докладвани са случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход с много бързо начало след започване на системна употреба на метронидазол, при пациенти със синдром на Соскаупе (вж. точка 4.4).

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

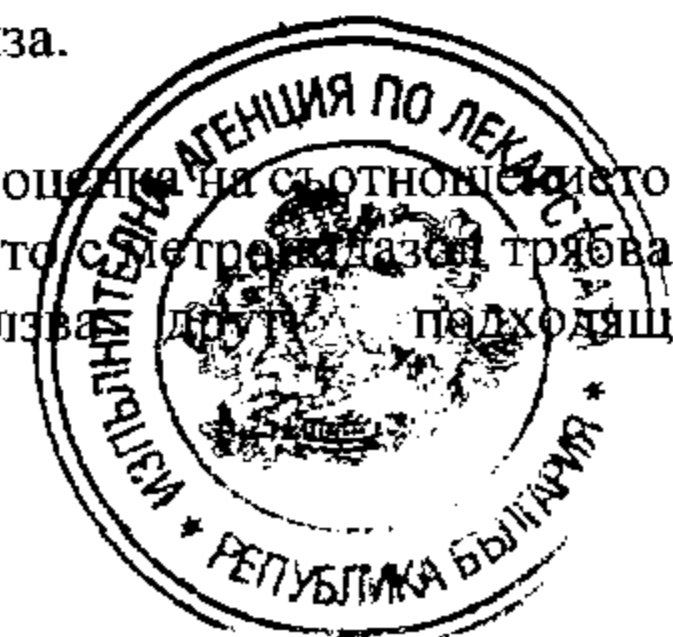
тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При правилно проведена интравенозна инфузия и когато използването на медикамента е в съответствие с препоръчаната дозировка, рискът от предозиране може да бъде изключен. Ако е необходимо, Полгил може ефективно да се елиминира чрез хемодиализа.

В случай на нежелани лекарствени реакции трябва да се направи бърза оценка на съотношението полза/риск за продължаване на лечението. Ако е необходимо, лечението с метронидазол трябва да се спре. Терапията може да продължи като се използва друг подходящ антибиотик/химиотерапевтично средство.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антимикробни средства, имидазолни производни.
АТС код J01XD01

Метронидазол представлява синтетично антимикробно средство от групата на нитроимидазолите.

Механизъм на действие

Метронидазол сам по себе си е антимикробно неефективен. Той представлява стабилно изходно съединение, способно да прониква в бактериалната клетка, от което при анаеробни условия, микробиалната пируват-фередоксин оксиредуктаза образува нитрозо-радикали, чрез окисляване на фередоксин и флаводоксин, които после атакуват ДНК. Нитрозо-радикалите образуват адукти с двойки бази в ДНК, което води до разкъсване на ДНК-веригите и в последствие до клетъчна смърт.

Корелация между фармакокинетика и фармакодинамика

Ефикасността зависи основно от съотношението на максималната серумна концентрация (C_{max}) към минималната инхибиторна концентрация (MIC) на патогена.

Механизми на резистентност

Резистентните механизми на анаеробните бактерии срещу метронидазол са само частично проучени до днес:

- Устойчивите на метронидазол щамове *Bacteroides* притежават резистентни детерминанти, кодиращи нитроимидазол редуктазите, които трансформират нитроимидазолите в аминокимидазоли. Това води до инхибиране на образуването на нитрозо-радикали, отговорни за антибактериалния ефект.
- Резистентността на *Helicobacter pylori* към метронидазол се дължи на мутации в гена, кодиращ NADPH нитроредуктаза. Тези мутации водят до размяна на аминокиселини и по този начин до загуба на функцията на ензима. Така, етапът на активиране от метронидазол до реактивен нитрозо-радикал се пропуска.
- Между метронидазол и другите нитроимидазолови деривати (тинидазол, орнидазол, ниморазол) има пълна кръстосана резистентност.

Гранични стойности

Тестването на метронидазол е проведено по метода на стандартните серийни разреждания.

Праговите стойности за минимална инхибиторна концентрация (MIC), установени от Европейската комисия за тестване на антимикробната чувствителност (EUCAST), са следните:

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Gram-положителни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram-отрицателни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Разпространението на придобита резистентност на отделните видове може да варира с времето и в зависимост от географския регион. По тази причина се изисква регионална информация за състоянието на резистентността, особено за адекватното лечение на тежки инфекции. Ако поради локална резистентност, ефикасността на метронидазол буди съмнение, трябва да се потърси експертна консултация за подходящо лечение.

Микробиологичната диагностика с идентификация на патогена и неговата чувствителност към метронидазол следва да бъде цел, особено в случай на сериозни инфекции или при терапия на пациенти без отговор.

Видове, които обикновено са чувствителни



Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Clostridium perfringens^{1,2}
Fusobacterium spp.¹
Peptoniphilus spp.¹
Peptostreptococcus spp.¹
Porphyromonas spp.¹
Prevotella spp.
Veillonella spp.¹

Други микроорганизми

*Entamoeba histolytica*¹
*Gardnerella vaginalis*¹
*Giardia lamblia*¹
*Trichomonas vaginalis*¹

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-отрицателни аероби

Helicobacter pylori

Видове с присъща резистентност

Всички задължително аеробни бактерии

Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus spp
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.

Грам -отрицателни микроорганизми

Enterobacteriaceae
Haemophilus spp.

¹ Към момента на публикуване на таблиците, не са налични актуални данни. Чувствителността е приета въз основа на данните от основната литература, стандартните еталони и препоръки по терапията.

² Само в случаи на алергия към пеницилин

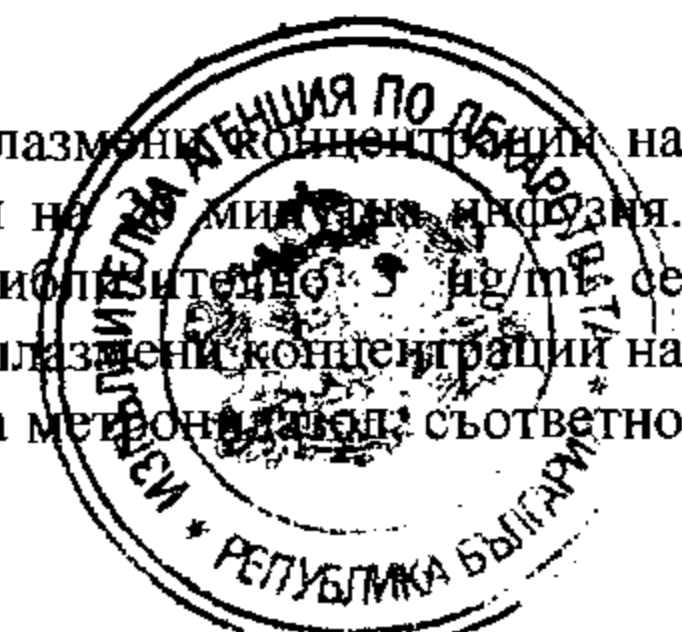
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Полгил се прилага чрез интравенозна инфузия. По тази причина, бионаличността е 100 %. Следвайки обичайния интравенозен дозов режим, метронидазол достига плазмени концентрации между 10 µg/ml и 30 µg/ml. Тези концентрации са достатъчни за антимикробното действие на лекарствения продукт.

Разпределение

След прилагане на еднократна доза от 500 mg, средните пикови плазмени концентрации на метронидазол са приблизително 14 – 18 µg/ml и се достигат в края на минутна инфузия. Пикови плазмени концентрации на 2-хидрокси-метаболит от приблизително 5 µg/ml се получават след еднократно приложена интравенозна доза. Стабилни плазмени концентрации на метронидазол от около 17 и 13 µg/ml се достигат след приложение на метронидазол съответно на всеки 8 или 12 часа.



Свързването с плазмените протеини е по-малко от 10 %, а обемът на разпределение $1,1 \pm 0,4$ l/kg.

Биотрансформация

Метаболизира се основно в черния дроб по пътя на оксидацията. Оксидативните метаболити се екскретират с урината под формата на глюкуроконюгати. В човешкия организъм се образуват различни метаболити. Основните метаболити са 1-(2-хидроксиетил)-2-хидроксиметил-5-нитроимидазол ("хидрокси" метаболит) и 2-метил-5-нитроимидазол-1-оцетна киселина ("кисел" метаболит).

Предсистемният метаболизъм е незначителен и няма релевантно клинично значение.

Елиминиране

Неметаболизираният метронидазол се екскретира основно чрез урината. Метаболитите, основно глюкуроконюгати се елиминират също чрез урината.

Посредством фекалиите се излъчва малка част - между 6 и 15% от приложената доза. Метронидазол и метаболитите се елиминират бързо чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Острата токсичност при мишки е била отчетена посредством два пътя на приложение. При перорално приложение LD₅₀ на метронидазол надхвърля 3 800 mg/kg телесно тегло. При интраперитонеално приложение LD₅₀ на метронидазол надхвърля 3 950 mg/kg телесно тегло. Следователно, острата токсичност е много ниска.

При интравенозно приложение LD₅₀ на метронидазол надхвърля 1 200 - 1 500 mg/kg телесно тегло.

Хронична токсичност / Субхронична токсичност

Проучвания за хронична токсичност при плъхове в продължение на 26 - 80 седмици не са показали никакви нежелани лекарствени реакции. След дневни дози от около 300 до 600 mg/kg телесно тегло са докладвани тестикуларна дистрофия и атрофия на простата. Токсичните ефекти при кучета след дневна доза от 75 mg/kg телесно тегло са били атаксия и треперене. В проучвания при маймуни след дневна доза от 45, 100 или 225 mg/kg телесно тегло в продължение на една година, може да бъде наблюдавано дозо-зависимо повишаване на дегенерацията на чернодробните клетки.

Дневна доза от 18 mg/kg телесно тегло се счита за най-ниска токсична доза при човек, след продължително перорално приложение в продължение на 8 седмици. Редки нежелани реакции са холестатичната хепатоза и периферната невропатия.

Генотоксичност и канцерогенност

Проучвания при различни гризачи показват нисък канцерогенен потенциал на метронидазол.

Въпреки че, последващите проучвания при хора не показват данни за повишен канцерогенен риск след прилагане на метронидазол, съществува теоретичен риск идващ от редуцирания метаболит, който се формира от интестиналната флора и се открива в много малки количества в урината.

Метронидазол е показал мутагенна активност в редица проучвания с бактерии, които са използвани различни активиращи системи. По-нататъшни *in vitro* и *in vivo* проучвания са показали потенциал за генетично увреждане.

Наблюдавани са повишени нива на хромозомни аберации в лимфоцити на пациенти, лекувани с метронидазол за продължителен период от време.



Изследвания за репродуктивна токсичност

Няма данни за тератогенни ефекти или други фетотоксични ефекти, когато метронидазол е бил прилаган в дневна доза от 200 mg/kg телесно тегло при плъхове или в дневна доза от 150 mg/kg телесно тегло при зайци.

Метронидазол е с голямо разпределение в тъканите на тялото и преминава свободно през плацентата. Метронидазол преминава и в кърмата в концентрации над 50% от серумната концентрация на медикамента.

Няма достатъчно доказателства относно безопасността от приложението на метронидазол по време на бременност. Наличните данни са противоречиви особено относно използването му по време на първия триместър от бременността. Данните от някои проучвания допускат, че метронидазол е свързан с промяна в честотата на абортите. До момента, рискът от възможни късни симптоми, включително и рискът от канцерогенеза не е напълно определен.

В случай на неконтролирана употреба на нитроимидазоли от майката, съществува канцерогенен или тератогенен риск за плода или новороденото. Все още няма данни за ембриотоксичност или фетотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат
Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точки 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сак от полипропилен с обем от 100 ml, със защитна обвивка от LHDPE, снабден със SFC Port и SFC запушалка (от полипропилен).

Видове опаковки: x 1 сак.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Полгил може да се прилага като интравенозна инфузия в комбинация с:

- 5% инфузионен разтвор на глюкоза
- 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид
- 5% глюкоза+ 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор



- 5% глюкоза+ 0,45% натриев хлорид + 0,3% калиев хлорид инфузионен разтвор
- Рингер
- (20 mmol, 40 mmol) инфузионен разтвор на калиев хлорид

По време на интравенозна инфузия не се изискват специални мерки за защита от светлина.

Продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне.

Да се използва само ако разтворът е бистър и целостта на опаковката не е нарушена.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Полифарма България ЕООД
ж.к. Градина, бл. 22, вх. Б
1700 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

