

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Кл. Разр. №	2012 0560
Разрешение №	66007 15-07-2024
BG/MA/MP -	/
Обсечение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метронидазол Софарма 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Metronidazole Sopharma 500 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 100 ml инфузионен разтвор се съдържат 500 mg метронидазол (*metronidazole*) (5 mg/1 ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Бистър, безцветен до леко жълт разтвор
Осмоларитет: приблизително 297 mOsmol/l
pH 4,5 до 6,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на инфекции, причинени от чувствителни на метронидазол микроорганизми (предимно анаеробни бактерии).

Метронидазол е показан при:

- инфекции на ЦНС (например абсцес на мозъка, менингит);
- инфекция в областта на УНГ (ангина на Plaut-Vincent);
- инфекции на белите дробове и плеврата (например некротизираща пневмония, аспирационна пневмония, белодробен абсцес);
- ендокардит;
- инфекции на храносмилателната система и в областта на корема, например перитонит, чернодробни абсцеси, постоперативни инфекции след операции на дебелото черво, пурулентни заболявания в коремната и тазовата кухини;
- гинекологични инфекции (например ендометрит, след хистеректомия или цезарово сечение, родилна треска, септичен аборт);
- газова гангрена;
- инфекции на костите и ставите (например остеомиелит);
- септицемия с тромбофлебит.

При смесени аеробни и анаеробни инфекции, в допълнение към метронидазол, трябва да се използва антибиотик при аеробна инфекция, чувствителна към съответния антибиотик.

Профилактичното приложение е показано винаги преди операция с висок риск от анаеробни инфекции (гинекологични и коремни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителни дози:



Възрастни и юноши

Лечение на анаеробни инфекции

Обичайната доза е 1500 mg (300 ml) през първия ден на лечението, последвана от 200 ml приложени като еднократни дози през следващите дни. Алтернативно 100 ml могат да бъдат прилагани на всеки 8 часа. При медицински показания натоварващата доза от 15 mg/kg телесно тегло може да се прилага в началото на лечението.

Продължителността на лечението се определя от неговата ефективност, като обичайния курс е 7 дни.

Профилактика при следоперативна интервенция срещу евентуална анаеробна инфекция

Провежда се с 500 mg (100 ml) приложена около един час преди хирургичната интервенция. Дозата се повтаря след 8 и 16 часа.

Деца

Лечение на анаеробни инфекции

- Деца над 8 седмици до 12 години: обичайната дневна доза е 20-30 mg на kg тегло дневно, като еднократна доза или разделена на 7,5 mg на kg тегло на всеки 8 часа. Дневната доза може да бъде увеличена до 40 mg на kg тегло, в зависимост от тежестта на инфекцията;
- Деца под 8 седмици: обичайната дневна доза е 15 mg на kg тегло дневно, като еднократна доза или разделена на 7,5 mg на kg тегло на всеки 12 часа;
- Новородени с гестационна възраст под 40 седмици: натрупване на метронидазол може да се получи през първата седмица от живота, поради което концентрацията на метронидазол в серума е добре да се контролира след няколко дни лечение.

Профилактика при следоперативна интервенция срещу евентуална анаеробна инфекция

- Деца под 12 години: обичайната дневна доза е 20-30 mg на kg тегло дневно, като еднократна доза, приложена 1-2 часа преди хирургичната интервенция;
- Новородени с гестационна възраст под 40 седмици: 10 mg на kg тегло дневно, като еднократна доза, приложена преди хирургичната интервенция.

Пациенти с бъбречна недостатъчност: не е необходимо намаляване на дозата.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: необходими са по-ниски дози (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Метронидазол Софарма се прилага интравенозно.

Съдържанието на една опаковка се влива бавно венозно, т.е. 100 ml обикновено се прилагат за 30-60 минути. Метронидазол може да се разрежда в носещ инфузионен разтвор като 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза. Предписаните за едновременно приложение антибиотици трябва да се прилагат отделно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При тежко чернодробно увреждане или нарушена хемопоеза метронидазол трябва да се прилага само ако ползата надхвърля потенциалните рискове. Същото важи и при пациенти с активни или хронични тежки заболявания на периферната или централната нервна система. Възможни са конвулсивни гърчове, миоклонус и периферна невропатия (изтръпване или парестезии на даден крайник) след лечение с метронидазол.

В случай на тежки реакции на свръхчувствителност прилагането на метронидазол се прекратява незабавно и се започва спешно лечение.

Тежка персистираща диария, появила се по време на лечението или през последващите седмици може да се дължи на псевдомембранозен колит, провокиран от метронидазол. В този случай прилагането на метронидазол се прекратява незабавно и се започва спешно лечение.

Курсът на лечение с метронидазол не трябва да надвишава 10 дни. Само при отделни случаи и ако категорично се налага, периодът на лечение може да се удължи, придружен с подходящо клинично и лабораторно наблюдение.

Повторно лечение трябва да се ограничи максимално само до отделно подбрани случаи. Това ограничение трябва се спазва строго поради това, че възможността метронидазол да развива мутагенна активност не може да се изключи със сигурност и поради това, че при опити с животни е забелязано повишаване на честотата на поява на някои тумори.

Продължителното лечение може да бъде свързано с потискане на костния мозък, водещо до увреждане на хемопоезата.

Влияние върху лабораторни изследвания

Метронидазол повлиява ензимно-спектрофотометричното определяне на AST, ALT, LDH, триглицериди и глюкозо-хексокиназа. Крайният ефект на това влияние е нереално понижени стойности на чернодробните ензимни концентрации.

Пациенти със синдром на Кокейн

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 Кокейн. 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 Кокейн трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб и да спрат приема на метронидазол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Амиодарон. Удължаване на QT интервала и torsade de pointes. Ако амиодарон се използва в комбинация с метронидазол е препоръчително да се следи интервала QT на ЕКГ. При амбулаторно лечение е възможно да се появят симптоми на torsade de pointes (световъртеж, сърцебиене, синкоп), при което трябва да се потърси медицинска помощ.



Барбитурати. Фенobarбитал може да засили чернодробния метаболизъм на метронидазол, намалявайки плазмения му полуживот до 3 часа.

Бусулфан. Едновременното приложение на метронидазол с бусулфан трябва да се избягва поради възможност за повишаване плазмените концентрации на бусулфан, което засилва неговата токсичност.

Карбамазепин. Метронидазол може да потисне метаболизма на карбамазепин и да повиши плазмените концентрации като последица от това.

Циметидин. Едновременно приложен циметидин може да намали елиминирането на метронидазол в изолирани случаи и впоследствие да доведе до повишени серумни концентрации на метронидазол.

Противозачатъчни медикаменти. Някои антибиотици (ампицилин, амоксицилин, тетрациклин) и метронидазол могат да намалят ефекта на противозачатъчните стероиди.

Кумаринови производни. Едновременно лечение с метронидазол може да засили антикоагулантния им ефект и да увеличи риска от кървене като последица от намалено чернодробно разграждане. Може да се наложи коригиране дозата на антикоагуланта.

Циклоспорин. При едновременно лечение с циклоспорин и метронидазол съществува риск от увеличена серумна концентрация на циклоспорин. Необходим е чест контрол на циклоспорин и креатинина.

Дисулфирам. Едновременно приложение на дисулфирам може да причини състояния на обърканост или дори психотични реакции.

Флуороурацил. Метронидазол потиска метаболизма на едновременно приложен флуороурацил, т.е. плазмената концентрация на флуороурацил се повишава.

Литий. Едновременното приложение на метронидазол с литиеви соли трябва да става внимателно, защото се наблюдава повишаване на серумната концентрация на литий на фона на лечение с метронидазол.

Микофенолат мофетил. Има съобщения, че някои антибиотици намаляват оралната бионаличност на микофеноловата киселина, което може да доведе до намаляване на нейния имуносупресивен ефект. Не е изключено същия ефект да се наблюдава при приложение на метронидазол с микофенолат мофетил.

Фенитоин. Метронидазол потиска метаболизма на едновременно приложен фенитоин, т.е. плазмената концентрация на фенитоин се повишава, като при това ефективността на метронидазол намалява.

Такролимус. Едновременно приложение с метронидазол може да повиши концентрациите на такролимус в кръвта, което може да наложи коригиране на дозата на такролимус.

Други форми на взаимодействие

Алкохол. Приемът на алкохолни напитки трябва да се избягва по време на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Препоръчва се през първия триместър метронидазол да се употребява само за лечение на остри животнозастрашаващи инфекции при отсъствие на по-безопасна алтернатива. През втория и третия



триместър метронидазол може да се използва и за лечение на други инфекции, ако очакваните ползи от него надхвърлят възможния риск.

Кърмене

Тъй като метронидазол се секретира в кърмата, кърменето трябва да се прекъсне по време на лечението. След приключване на лечението с метронидазол, кърменето не трябва да се възобновява преди да изминат още 2-3 дни поради дългото време на полуживот на метронидазол.

Фертилитет

Липсват налични данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метронидазол може да причини объркване, замаяване, халюцинации, гърчове или преходни нарушения на зрението. Пациенти, които интензивно шофират или обслужват машини, трябва да бъдат предупредени за тези ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу, са класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести: ($\geq 1/10$); чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечести: ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$); редки: ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); много редки: ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и паразитози

- редки: генитални суперинфекции с кандидата;
- много редки: псевдомембранозен колит, който може да се появи по време или след лечение като тежка упорита диария. За подробности относно спешното лечение, вж. точка 4.4.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- много редки: агранулоцитоза, апластична анемия;
- нечести: намален брой левкоцити и тромбоцити (левкопения, гранулоцитопения и тромбоцитопения).

Нарушения на имунната система

- нечести: леки до умерени реакции на свръхчувствителност, например кожни реакции (вж. "Нарушения на кожата и подкожната тъкан"), ангиоедем и лекарствена треска;
- много редки: тежки остри системни реакции на свръхчувствителност: анафилаксия до анафилактичен шок; тежки кожни реакции (вж. "Нарушения на кожата и подкожната тъкан").

Психични нарушения

- нечести: състояния на обърканост, раздразнителност, депресия.

Нарушения на нервната система

- нечести: главоболие, световъртеж, сънливост или безсъние, атаксия, миоклонус и гърчове; периферна невропатия, манифестираща се като парестезия, болка, усещане за гравитация на кожата и изтръпване на крайниците;
- неизвестна честота: енцефалопатия.



Нарушения на очите

- нечести: нарушена зрителна острота, диплопия, миопатия;
- неизвестна честота: окулогирична криза (изолирани случаи).

Сърдечни нарушения

- много редки: ЕКГ промени като плоска Т-вълна.

Стомашно-чревни нарушения

- нечести: повръщане, гадене, диария, глосит и стоматит, оригване с горчив вкус, тежест в епигастриума, повдигане, загуба на апетит, метален вкус, обложен език;
- неизвестна честота: панкреатит (изолирани случаи), дисфагия (причинена от ефектите на метронидазол върху централната нервна система).

Чернодробно жлъчни нарушения

- нечести: анормални стойности на чернодробните ензими и билирубина;
- много редки: хепатит, жълтеница.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- нечести: алергични кожни реакции като сърбеж, уртикария, еритема мултиформе;
- много редки: синдром на Стивънс-Джонсън (изолирани съобщения), токсична епидермална некролиза (изолирани съобщения).

Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

- нечести: артралгия, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- нечести: тъмно оцветена урина (дължаща се на метаболит на метронидазола);
- много редки: дизурия, цистит и незадържане на урина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- чести: възпаления на вена (до тромбофлебит) след интравенозно приложение;
- редки: състояния на слабост.

Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при деца са същите, както при възрастни.

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.

4.9 Предозиране

Симптоми

Описаните в точка 4.8 нежелани лекарствени реакции могат да се проявят като признаци и симптоми на предозиране.

Лечение



Няма специфично лечение или антидот, които могат да бъдат приложени в случай на тежко предозиране с метронидазол. При необходимост, метронидазол може да бъде ефективно елиминиран посредством хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни средства за системна употреба – имидазолови производни
АТС код: J01XD01

Механизъм на действие

Самият метронидазол не е ефективен. Той е стабилно съединение, способно да прониква в микроорганизмите. При анаеробни условия, действащи върху ДНК азотни радикали се образуват от метронидазол от микробната пируват-фередоксин-оксиредуктаза, с оксидиране на фередоксин и флаводоксин. Азотните радикали образуват връзки с основни двойки ДНК, разкъсвайки по такъв начин ДНК веригата и причинявайки впоследствие клетъчна смърт.

Фармакокинетика/Фармакодинамика взаимодействие

Ефикасността на метронидазол зависи предимно от квотиента на максималната серумна концентрация (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (MIC) за специфичния микроорганизъм.

Точки на разкъсване

Обичайни серии разреждане се прилагат за тестване на метронидазол. Чрез точки на разкъсване, разделящи чувствителни (Ч) и средно чувствителни от резистентни (Р) микроорганизми EUCAST (Европейска комисия за тестване на антимикробно повлияване) е определила следната минимална инхибираща концентрация:

- Грам-положителни анаероби (Ч: ≤ 4 mg/ml P > 4 mg/ml);
- Грам-отрицателни анаероби (Ч: ≤ 4 mg/ml P > 4 mg/ml).

Списък на чувствителни и резистентни микроорганизми:

Обикновено чувствителни видове

Анаероби

- *Bacteroides fragilis*
- *Clostridium difficile*
- *Clostridium perfringens*
- *Fusobacterium spp.*
- *Peptococcus spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *Porphyromonas spp.*
- *Prevotella spp.*
- *Veittonella spp.*

Други микроорганизми

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



Видове, за които придобита резистентност може да бъде проблем

Грам-отрицателни аероби

- *Helicobacter pylori*

По природа резистентни организми

- Всички облигатни аероби

Грам-положителни микроорганизми

- *Enterococcus spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- *Streptococcus spp.*

Грам-отрицателни микроорганизми

- *Enterobacteriaceae*
- *Haemophilus spp.*

Механизми на резистентност към метронидазол

Механизмите на резистентност към метронидазол са ненапълно изяснени. Резистентността на *H. pylori* към метронидазол се причинява от мутации на ген, който кодира NADPH нитроредуктаза. Тези мутации водят до инхибиране на ензимната активност на NADPH нитроредуктаза. По такъв начин метронидазол не преминава в активно действащите азотни радикали.

Аналогично е действието на метронидазол върху щамове *Bacteroides*, чийто краен резултат е намаляване или липса на антибактериално ефективните азотни радикали.

Съществува пълна кръстосана резистентност между метронидазол и останалите нитроимидазолови деривати (тинидазол, орнидазол, ниморазол).

Необходима е микробиологична диагноза, включително определяне вида на микроорганизма и неговата чувствителност към метронидазол, особено в случай на тежки инфекции или неуспех на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тъй като метронидазол се влива интравенозно, бионаличността е 100%.

Разпределение

Метронидазол се разпределя широко в телесните тъкани след инжектиране. Лекарството се появява в повечето телесни тъкани, включително жлъчка, кости, мозъчен абсцес, гръбначномозъчна течност, черен дроб, слюнка, семенна течност и вагинални секрети и достига концентрации, подобни на тези в плазмата. То също преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко на майки кърмачки в концентрации равни на тези в серума. Свързването с белтъци е по-малко от 20%, като очевидният обем на разпределение е 36 литра.

Биотрансформация

Метронидазол се метаболизира в черния дроб чрез оксидиране на страничната верига и образуване на глюкуронид. Неговите метаболити включват един продукт на оксидирана киселина, хидроксилен дериват и глюкуронид. Основният метаболит в серума е хидроксилираният метаболит, а основният метаболит в урината е киселинният метаболит.

Елиминиране

Около 80% от веществото се екскретира в урината, като по-малко от 10% е под формата на непроменено лекарствено вещество. Малки количества се екскретират през черния дроб. Полуживотът на елиминиране е 8 (6-10) часа.



Педиатрична популация
Вж. точка 4.2.

Характеристики при специални групи пациенти

Бъбречната недостатъчност забавя екскрецията само в незначителна степен.

Забавен плазмен клирънс и удължен серумен полуживот (до 30 часа) трябва да се очакват при тежко чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Доказано е, че метронидазол е канцерогенен при мишки и плъхове. Подобни изследвания върху хамстери показват отрицателни резултати. При екстензивни епидемиологични проучвания върху хора не се установяват доказателства за повишен канцерогенен риск. Метронидазол показва мутагенност при бактерии *in vitro*. В *in vitro* проучвания, проведени върху клетки на бозайници, както и *in vivo* проучвания при гризачи и хора няма достатъчно доказателства за мутагенен ефект.

Прилагането на метронидазол за продължително лечение трябва да бъде внимателно преценено (вж. „Предупреждения и предпазни мерки“).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Динатриев водороден фосфат додекахидрат
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 точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“.

6.3 Срок на годност

Първична опаковка PP сак – 18 месеца.
Първична опаковка PP бутилка – 30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка при температура под 25°C на защитено от светлина място. Да не се замразява!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленов сак от 100 ml с накрайник, състоящ се от поликарбонатна фуния, сива каучукова запушалка и прозрачна полипропиленова защитна капачка.
Полипропиленова бутилка от 100 ml и капачка с алуминиево защитно фолио и термопластичен плъск за свързване с инфузионната система.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Разтворът за инфузия се използва непосредствено след отваряне на опаковката или след разреждане с лекарствените продукти, посочени в точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“. Употребява се само бистър разтвор от опаковка с ненарушена цялост. Предназначен е за еднократна употреба. Прилага се в болнична обстановка под лекарски контрол. Да не се употребява след посочения срок на годност!

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16,
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20120560

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

29.11.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2024

