

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Разрешение № 70302 23-10-2025
BG/MA/MP -

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20000172

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Metronidazol i.v. Braun 500mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 5 mg метронидазол
100 ml разтвор съдържа 500 mg метронидазол

Помощни вещества:

1 ml разтвор съдържа
Натриев хлорид 7,4 mg
Динатриев фосфат додекахидрат 1,5 mg

Съдържание на електролити (на 100 ml):

Натрий 14 mmol
Хлорид 13 mmol

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.
Прозрачен, безцветен или леко жълтеникав воден разтвор

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 възрастни и деца за следните състояния:

- инфекции на централната нервна система (напр. мозъчен абсцес, менингит);
- инфекции на белия дроб и плеврата (например некротизираща пневмония, аспирационна пневмония, белодробен абсцес);
- ендокардит;
- инфекции в стомашно-чревния тракт и коремната област, например перитонит, чернодробен абсцес, следоперативни инфекции след хирургически операции на ободното черво и ректума, гнойни заболявания в коремната и тазовата кухина;
- гинекологични инфекции (напр. ендометрит, след хистеректомия или цезарово сечение, родилна треска, септичен аборт);
- инфекции в областта на ушите, носа, гърлото, зъбите, устната кухина и челюстите (например ангина на PLAUT-VINCENT);
- инфекции на кости и стави (напр. остеомиелит);
- газова гангрена;
- септицемия с тромбофлебит.

При смесени аеробни и анаеробни инфекции, в допълнение към метронидазол трябва да се използват антибиотици, подходящи за лечение на аеробна инфекция, в добавка към Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml.



Профилактичното приложение е винаги показано преди оперативна намеса с висок риск от анаеробна инфекция (гинекологични и вътрекоремни операции).
Официалните указания за правилната употреба на антибактериални агенти трябва да се имат предвид.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата се регулира според индивидуалното повлияване на пациента от терапията, нейната/неговата възраст и телесно тегло, както и според вида и тежестта на заболяването.

Трябва да се следват следните ориентировъчни дози:

Възрастни и юноши:

Лечение на анаеробни инфекции

Обичайната доза е 1500 mg (300 ml) през първия ден на лечение, последвана от 1000 mg (200 ml), приложени като еднократни дози през следващите дни.

Алтернативно, 500 mg (100 ml) могат да бъдат прилагани на всеки 8 часа. При медицински показания натоварваща доза от 15 mg/kg телесно тегло (ТТ) може да се прилага в началото на лечението.

Продължителността на лечението зависи от неговата ефективност. В повечето случаи лечебен курс от 7 дни е достатъчен. При клинични показания лечението може да продължи и след този срок. (Вж. също точка 4.4).

Профилактика срещу следоперативна инфекция, причинена от анаеробни бактерии:

500 mg, като приложението приключва около един час преди хирургическата манипулация. Дозата се повтаря след 8 и 16 часа.

Педиатрична популация

Лечение на анаеробни инфекции

- Деца на възраст > 8 седмици до 12 години:

Обичайната дневна доза е 20-30 mg на kg телесно тегло дневно като еднократна доза или разделена на 7.5 mg на kg телесно тегло на всеки 8 часа. Дневната доза може да бъде увеличена до 40 mg на kg телесно тегло в зависимост от тежестта на инфекцията.

- Деца на възраст < 8 седмици:

15 mg на kg телесно тегло дневно като еднократна доза или разделена на 7,5 mg на kg телесно тегло на всеки 12 часа.

- При новородени с гестационна възраст < 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.

Продължителността на лечението обикновено е 7 дни.

Профилактика срещу следоперативни инфекции, причинени от анаеробни бактерии:

- Деца на възраст < 12 години:



- 20-30 mg на kg телесно тегло като еднократна доза, приложена 1-2 часа преди хирургическата манипулация;
- Новородени с гестационна възраст < 40 седмици
10 mg на kg телесно тегло като еднократна доза, приложена преди хирургическата манипулация.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Намаляване на дозата не е необходимо, вж. точка 5.2.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Тъй като при тежка чернодробна недостатъчност плазменият полуживот е удължен и плазменият клирънс е забавен, за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност ще са необходими по-ниски дози (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Интравенозно вливане:

Съдържанието на една бутилка трябва да се влее бавно интравенозно, т.е. максимално 100 ml за не по-малко от 20 минути, но обикновено за повече от 1 час.

Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml може също да бъде разреден преди приложение, чрез добавяне на лекарствения продукт към носещ разтвор за венозно приложение, като например 0,9 % натриев хлорид или 5 % глюкозен разтвор за венозно вливане.

Назначените заедно с медикамента антибиотици трябва да се прилагат отделно.

4.3 Противопоказания

При свръхчувствителност към метронидазол, към други нитроимидазолови производни или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с тежки чернодробни увреждания или нарушена хемопоеза (напр. гранулоцитопения), метронидазол трябва да се прилага само ако очакваната полза ясно превъзхожда потенциалните рискове.

Поради риска от влошаване на състоянието, метронидазол трябва да се използва и при пациенти с активни или хронични тежки заболявания на периферната или централна нервна система само ако очакваната полза ясно превъзхожда потенциалните рискове.

Конвулсивни гърчове, миоклонус и периферна невропатия, като последната се е характеризирала предимно с изтръпване или парестезии на даден крайник, са съобщавани при пациенти, лекувани с метронидазол. Появата на аномални неврологични симптоми изисква бърза оценка на съотношението полза/риск при продължаване на лечението.

В случай на тежки реакции на свръхчувствителност (например анафилактичен шок), лечението с Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml трябва да се прекрати незабавно и да се започне утвърдено спешно лечение от квалифицирани медицински специалисти.

Тежка персистираща диария, появила се по време на лечение или през последващите седмици може да се дължи на псевдомембранозен колит (в повечето случаи причинен от *Clostridioides difficile*), вж. точка 4.8. Това чревно заболяване, провокирано от антибиотичното лечение, може да бъде живото застрашаващо и да налага незабавно и подходящо лечение. Антиперисталтични лекарствени продукти не трябва да се прилагат.



Продължителността на лечението с метронидазол или други лекарствени средства, съдържащи нитроимидазоли, не трябва да надвишава 10 дни. Само в избрани специфични случаи и ако определено е необходимо, лечебният период може да бъде удължен, придружен с подходящо клинично и лабораторно наблюдение. Повторното лечение трябва да бъде ограничено доколкото е възможно и само в специфични подбрани случаи. Ограниченията трябва да се съблюдават строго поради възможността от развитие на мутагенна активност от страна на метронидазола, която не може да бъде изключена със сигурност, и поради отбелязаното увеличаване честотата на определени тумори при експерименти с животни.

Може да възникне дисбаланс на нормалната флора (гъбичен/бактериален свръхрастеж) и да се развият възможни суперинфекции, особено при продължително лечение с метронидазол или при имунокомпрометирани пациенти.

Има съобщения за тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) при употребата на метронидазол. Симптомите могат да са сериозни и евентуално животозастрашаващи. Ако се развият симптоми или признаци на SCAR, незабавно преустановете инжектирането на метронидазол и назначете подходяща терапия.

Продължителното лечение с метронидазол може да бъде свързано с потискане на костния мозък, водещо до увреждане на хемопоезата. За съответните прояви вижте точка 4.8.

Броят на кръвните клетки трябва да се изследва внимателно по време на продължително лечение.

Хепатотоксичност при пациенти със синдром на Coscaune

Случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително и случаи с фатален изход с много бързо начало след започване на лечение при пациенти със синдром на Coscaune са докладвани за продукти, съдържащи метронидазол, когато се прилагат системно. При тази популация метронидазол не трябва да се използва, освен ако се счита, че ползата надвишава риска и ако няма алтернативно лечение.

Изследвания на чернодробната функция трябва да се извършват непосредствено преди началото на терапията, през цялото време и след края на лечението, докато функцията на черния дроб е в норма, или докато не бъдат достигнати базовите стойности. Ако пробите на функциите на черния дроб ставанат значително повишени по време на лечението, прилагането на лекарството трябва да се преустанови.

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

Специални предупреждения/предпазни мерки относно помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 322 mg натрий на 100 ml, които са еквивалентни на 16% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.



Влияние върху лабораторни изследвания

Метронидазол повлиява ензимно-спектрофотометричното определяне на аспартат аминотрансфераза (AST), аланин-аминотрансфераза (ALT), лактат-дехидрогеназа (LDH), триглицериди и глюкоза-хексокиназа, което води до понижени стойности (намаляващи евентуално до нула).

Метронидазол притежава висока абсорбираща способност при дължина на вълната, при която никотинамид-аденин нуклеотид (NADH) бива определян. Следователно повишени ензимни чернодробни концентрации могат да бъдат маскирани от метронидазол, когато бива измерван с методи с непрекъснат поток, основани на намаляване в крайната точка на редуциран NADH. Има информация за докладвани необичайно ниски чернодробни ензимни концентрации, включително нулеви стойности.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Лекарства, които удължават QT интервала

Има съобщения за удължаване на QT интервала, особено когато метронидазол се прилага заедно с лекарства, които имат потенциала да удължават QT интервала. Има съобщения за удължаване на QT интервала и *torsade de pointes* съответно при едновременното приложение на метронидазол и амиодарон или ципрофлоксацин. Може да е уместно да се следи QT интервала на ЕКГ, ако амиодарон или ципрофлоксацин се използват в комбинация с метронидазол. Амбулаторно лекувани пациенти трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми, които могат да означават появата на *torsade de pointes*, като световъртеж, сърцебиене или синкоп.

Барбитурати

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

Busulfan (Бусулфан)

Едновременното приложение с метронидазол може значително да повиши плазмените концентрации на бусулфан. Механизмът на взаимодействие не е бил описан. Поради потенциал за тежка токсичност и смъртност, свързани с повишени плазмени нива на бусулфан, едновременно приложение с метронидазол трябва да се избягва.

Carbamazepine (Карбамазепин)

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

Cimetidine (Циметидин)

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

Антагонисти на витамин К

Едновременно лечение с метронидазол може да засили антикоагулацията ефект на антагонистите на витамин К, например кумаринови деривати, 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 циклоспорина и креатинина.

Disulfiram (Дисулфирам)

Едновременно приложение на дисулфирам може да причини състояния на обърканост или дори психотични реакции. Комбинация от двата агента трябва да се избягва.

Fluorouracil (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.

Mycophenolat mophetil (Микофенолат мофетил)

Вещества, които променят стомашно-чревната флора (например антибиотици) могат да понижават оралната бионаличност на продукти на микофеноловата киселина. Препоръчва се внимателно клинично и лабораторно наблюдение за наличие на понижен имunosупресивен ефект на микофеноловата киселина по време на едновременно лечение с противовъзпалителни агенти.

Phenytoin (Фенитоин)

Метронидазол потиска метаболизма на едновременно приложен фенитоин, т.е. плазмената концентрация на фенитоин се повишава. От друга страна, ефикасността на метронидазол намалява при едновременно приложение на фенитоин.

Tacrolimus (Такролимус)

Едновременно приложение с метронидазол може да повиши концентрациите на такролимус в кръвта. Предполагаемият механизъм е потискане на чернодробния метаболизъм на такролимус чрез CYP 3A4. Кръвните нива на такролимус и бъбречната функция трябва да бъдат проверявани често и дозата коригирана съответно, особено след започване или прекратяване на лечение с метронидазол при пациенти, които са стабилизирани на режим с такролимус.

Други форми на взаимодействие

Алкохол

Приемът на алкохолни напитки трябва да се избягва по време на лечението с метронидазол, тъй като могат да се появят нежелани реакции като световъртеж и повръщане (дисулфирам-подобен ефект).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасната употреба на метронидазол по време на бременност не е била достатъчно демонстрирана. Особено противоречиви са съобщенията за употреба по време на ранна



бременност. Някои проучвания са посочили увеличена честота на малформации. В експерименти с животни, метронидазол не е показал тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). През първия триместър, Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml трябва да се употребява само за лечение на тежки животозастрашаващи инфекции при отсъствие на по-безопасна алтернатива. През втория и третия триместър, Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml може да се използва и за лечение на други инфекции, ако очакваните ползи от него ясно превъзхождат всякакъв възможен 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

Дори когато се използва според указанията, метронидазол може да промени реакциите така, че способността за шофиране или работа с машини да е нарушена. Това е още по-силно изразено в комбинация с употребата на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са свързани предимно с продължителна употреба или високи дози. Най-често наблюдаваните реакции включват гадене, променени вкусови усещания и риск от невропатия в случай на продължително лечение.

При долното изброяване и за описание честотите на нежеланите реакции, се употребяват следните термини:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести : $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести : $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Редки : $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Много редки: $< 1/10000$

Неизвестна : Честотата не може да бъде определена от наличните данни

Инфекции и паразитози

Чести: Гъбични и бактериални суперинфекции

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: Намален брой левкоцити и тромбоцити (гранулоцитопения, аграпулоцитоза, панцитопения и тромбоцитопения) по време на лечение с метронидазол

С неизвестна честота: Левкопения, апластична анемия

Редовното изследване на броя кръвни клетки е задължително по време на продължително приложение.



Нарушения на имунната система

Редки: Тежки остри системни реакции на свръхчувствителност: анафилаксия, до анафилактичен шок.

Неизвестна честота: Леки до умерени реакции на свръхчувствителност, напр. кожни реакции (вижте „Кожни и подкожни нарушения“ по-долу), ангиоедем.

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: Анорексия

Психични нарушения

Много редки: Психотични нарушения, включително състояния на объркване, халюцинации

С неизвестна честота: Депресия

Нарушения на нервната система

Много редки: Енцефалопатия, главоболие, треска, сънливост, замаяност, нарушения в зрението и движението, световъртеж, атаксия, дизартрия, конвулсии.

С неизвестна честота: Сомнолентност или безсъние, миоклонус, гърчове, периферна невропатия, проявяваща се като парестезия, шум в ушите, увреждане на слуха, загуба на слуха (включително сензонеурална загуба на слуха), болка, усещане за изтръпване в крайниците

Асептичен менингит

Ако се появят гърчове или признаци на периферна невропатия или енцефалопатия, лекуващият лекар трябва да бъде незабавно информиран.

Нарушения на очите

Много редки: Нарушение на зрението, напр. диплопия, миопия.

С неизвестна честота: Окулогирна криза, оптична невропатия/неврит (изолирани случаи)

Сърдечни нарушения

Редки: ЕКГ промени като плоска Т-вълна

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: Повръщане, гадене, диария, глосит и стоматит, оригване с горчив вкус, тежест в епигастриума, метален вкус, обложен език.

Дисфагия (причинена от ефектите на метронидазол върху централната нервна система)

Много редки: Панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: Анормални стойности на чернодробните ензими и билирубина

Хепатит, жълтеница

Случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход с много бързо начало след започване на системна употреба на метронидазол, са съобщени при пациенти със синдром на Кокейн (вижте точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Алергични кожни реакции, напр. сърбеж, уртикария



С неизвестна честота: Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза (TEN), синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вижте точка 4.4)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Много редки: Артралгия, миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Нечести: Потъмняване на урината (поради метаболит на метронидазол)

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение
С неизвестна честота: Венозни раздразнения (до тромбофлебит) след интравенозно приложение, състояния на слабост, треска

Педнатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежелани 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 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: J01X D01

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-оксидоредуктаза, 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.

Механизми на резистентност към метронидазол

Механизмите на резистентност към метронидазол все още са разбрани само частично. Резистентността на *H. pylori* към метронидазол се причинява от мутации на ген, който кодира NADPH нитроредуктаза. Тези мутации водят до обмяна на аминокиселини, превръщайки ензима в неактивен. По такъв начин стъпката на активиране метронидазола до активните азотни радикали не се случва.

Резистентни към метронидазол щамове *Bacteroides* притежават гени, кодиращи нитроимидазол редуктази, превръщащи нитроимидазоли в аминокимидазоли. Следователно образуването на антибактериално ефективните азотни радикали е инхибирано.

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

Разпространението на придобита резистентност сред отделните видове може да варира в зависимост от региона и времето. Затова специфична местна информация относно резистентността трябва да е налична особено с цел адекватно лечение на тежки инфекции. Необходимо е да се търси експертно мнение, ако съществува съмнение относно ефикасността на метронидазол поради ситуация с местната резистентност. Необходима е микробиологична диагноза, включително определяне вида на микроорганизма и неговата чувствителност към метронидазол, особено в случай на тежки инфекции или неуспех на лечението.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за метронидазол и са изброени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Списък на чувствителни и резистентни организми.

Източник: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Германия, май 2024 г.:

Обикновено чувствителни видове
<i>Анаероби</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>



<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Други микроорганизми
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Видове, за които придобита резистентност може да бъде проблем
Грам-отрицателни аероби
<i>Helicobacter pylori</i> ¹

По природа резистентни организми
Всички облигатни аероби
Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o По времето на публикация на тези таблици липсваха налични съвременни данни. Чувствителност на съответните щамове се предполага в основната литература, стандартните справочници и препоръките за лечение.

¹ Честотата на резистентност при пациенти само с еднократно предишно лечение е $\geq 50\%$.

Δ Да се използва само при пациенти с алергия към пеницилин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тъй като Метронидазол и.в. Браун 500 mg/100 ml се влива интравенозно, бионаличността е 100%.

Разпределение:

Метронидазол се разпределя нашироко 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

След многократно приложение на метронидазол в продължение на 26-80 седмици на плъхове, дистрофия на тестисите и простатата е била наблюдавана само при високи дози. Токсични ефекти след многократно приложение при кучета са се проявили под формата на атаксия и тремор. При проучвания с маймуни, зависещо от дозата увеличение на хепатоцелуларна дегенерация е било демонстрирано след приложение в продължение на една година.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Метронидазол притежава мутагенен ефект в бактерии след нитроредукция.

Методологично валидни пручвания не са осигурили никакви находки, подсказващи мутагенен ефект върху клетки на бозайници *in vitro* и *in vivo*. Проучвания върху лимфоцити на пациенти, лекувани с метронидазол, не са установили никаква валидна находка, посочваща увреждащи ДНК ефекти.

Съществуват находки, подсказващи туморогенен ефект върху плъхове и мишки. Трябва да се отбележи, че е била наблюдавана увеличена честота на белодробни тумори при мишки след орално приложение. Но това изглежда не се дължи на генотоксичен механизъм, защото увеличени честоти на мутация не са били открити в различни органи, включително в бели дробове, при трансгенетични мишки след високи дози метронидазол.

Репродуктивна токсичност

Никакви тератогенни или други ембриотоксични ефекти не са били наблюдавани в проучвания с плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид,
Двунатриев хидроген 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 споменатите в точка 6.6..

6.3 Срок на годност

Срок на годност на лекарствения продукт, както е опакован за продажба
3 години.

Срок на годност след първо отваряне на опаковката

Неизползваното съдържание трябва да се изхвърля и да не се съхранява за по-късна употреба.

Срок на годност след разреждане в съответствие с указанията

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби веднага, времето и условията на съхранение в разрежено състояние са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура от 2 до 8 ° C, освен ако разреждането не е направено в място с контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във външната картонена опаковка, защитен от светлина.
За условията на съхранение за разрежения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Продуктът се доставя в:

- Стъклени бутилки (Ph. Eur. тип II), запушалки с гумени халоген бутил тапи и съдържание 100 ml, доставян в опаковки от 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml
- Бутилки Ecosflac plus от полиетилен с ниска плътност и съдържание: 100 ml, доставяни в опаковки от 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Не всички видове опаковки може да се продават.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

Други указания за работа:

Само за еднократна употреба. Изхвърляйте опаковката и всякакво неизползвано съдържание след употреба.

Продуктът може да се разрежда в инфузионни разтвори на натриев хлорид 0,9% w/v или глюкоза 5% w/v. Необходимо е придържане към обичайните асептични процедури при разреждането.

Да се употребява само ако разтворът е бистър и безцветен или леко жълтеникав и контейнерът или неговата запушалка не показват видими признаци на увреждане.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Германия

Пощенски адрес:

34209 Melsungen, Германия

Телефон: +49/5661/71-0

Факс: +49/5661/71-4567

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20000172

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

Дата на първо разрешаване: 13.12.2005

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/03/2025

