

ОБЩОЛЮДИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020423
Разрешение №	B 61/MK/MP-61769
24-01-2023	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метронидазол Фрезениус 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Metronidazole Fresenius 500 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:
Всеки ml съдържа 0,135 mmol (3,10 mg) натрий.
100 ml съдържат 13,5 mmol (310 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Бистър разтвор
Разтворът е изоосмотичен с pH между 4,8 и 5,2.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на инфекции, причинени от чувствителни към метронидазол бактериални щамове, при които е необходимо интравенозно лечение.

Метронидазол Фрезениус успешно се прилага при лечението 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.

Метронидазол Фрезениус се прилага също при:

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

Метронидазол Фрезениус е показан особено:

- при тежки анаеробни инфекции;



- като профилактично лечение преди хирургични интервенции, особено при доказани или предполагаеми инфекции като перитонит или гнойни възпаления, локализирани 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).

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на метронидазол зависи от вида и тежестта на инфекцията, 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 над 12-годишна възраст

За пациент с телесно тегло от около 70 kg, 1 500 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 под 12-годишна възраст

Дозата, 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 Метронидазол Фрезениус като бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml на минута, съответстваща на 500 mg до 1500 mg метронидазол непосредствено преди операцията.

Увредена бъбречна функция:

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

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 Метронидазол Фрезениус 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 модификация на дозата.



Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Метронидазол Фрезениус трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия със скорост на вливане 5 ml на минута (максимум 100 ml в рамките на 20 минути).

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

Продължителност на терапията

Лечението с Метронидазол Фрезениус 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

Метронидазол Фрезениус 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 животозастрашаващи инфекции и когато други лекарствени продукти са без ефект, лекарят може да прецени, че прилагането на Метронидазол Фрезениус е от съществено значение.

Необходима е внимателна преценка на съотношението полза/риск преди прилагане на Метронидазол Фрезениус 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 Метронидазол Фрезениус е необходимо за период по-голям от 10 дни.

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

Периодът на полуелиминиране на метронидазол не се променя при наличие на бъбречна недостатъчност. По тази причина не се налага намаляване на дозата на метронидазол. Въпреки това, такива пациенти задържат метаболити на метронидазол. Клиничното значение на това не е известно до момента.



При пациенти, подложени на хемодиализа, метронидазол и метаболитите му се отстраняват ефективно по време на 8-часовия период на диализа. Ето защо непосредствено след хемодиализата, Метронидазол Фрезениус трябва да се приложи отново.

Не е необходимо да се извършва рутинна корекция на дозата на Метронидазол Фрезениус при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на интермитентна перитонеална диализа (IDP) или на непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Метронидазол се метаболизира главно чрез окисление в черния дроб. Значително понижаване на клирънса на метронидазол може да настъпи при наличие на напреднала чернодробна недостатъчност. Значително кумулиране може да възникне при пациенти с чернодробна енцефалопатия и производните от това високи плазмени концентрации на метронидазол могат да допринесат за симптомите на енцефалопатията. Ето защо Метронидазол Фрезениус трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с чернодробно увреждане (вижте т.4.2).

В случай на тежка чернодробна недостатъчност и нарушена хемопоеза (напр. гранулоцитопения), Метронидазол Фрезениус трябва да се прилага само в случай на положителна оценка на съотношението полза/риск.

Хепатотоксичност при пациенти със Синдром на Соскаупе

Съобщени са и 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 не трябва да се използва, освен ако се счита, че ползата превишава риска и 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 (вижте т. 4.8).

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.

Метронидазол Фрезениус 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 (вижте т.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.



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

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

Този лекарствен продукт съдържа 13,5 mmol (310 mg) натрий на флакон от 100 ml инфузионен разтвор, които са еквивалентни на 15,5 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (ниско съдържание на сол) и в случаите, когато се изисква ограничаване на течностите.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кумаринови деривати

При пациенти, които приемат антикоагуланти от варфаринов тип, дозата на антикоагулантите трябва да се коригира, тъй като метронидазол засилва потискането на кръвосъсирването. Няма взаимодействие с 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).

Дисулфирам

Прилагането на дисулфирам и метронидазол води до психоза и чувство на обърканост.

Литий

Необходимо е да се подходи с внимание, когато се прилагат лекарствени продукти, съдържащи литий, тъй като е докладвано за повишаване на серумните концентрации на лития, 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.

Барбитурати

Едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи барбитурати (хексобарбитал или фенобарбитал) води до намаляване ефективността на метронидазол чрез скъсяване на периода му на полуелиминиране до около 3 часа.

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.

Циметидин



В отделни случаи лекарствените продукти, съдържащи циметидин могат да нарушат отделянето на метронидазол, което да доведе до нарастване на нивото му в кръвта.

Флуороурацил

Метронидазол намалява клирънса на 5-флуороурацил и следователно може да доведе до повишаване на токсичността на 5-флуороурацил.

Циклоспорин

Пациенти, приемащи циклоспорин са изложени на риск от увеличаване на серумните нива на циклоспорин. При необходимост от едновременно приложение, серумния циклоспорин и серумния креатинин трябва да бъдат стриктно проследявани.

Бусулфан

Плазмените нива на бусулфан могат да се увеличат от метронидазол, което може да доведе до тежка токсичност на бусулфан.

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 мониторира 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, ацилуридо-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 котримоксазол.

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

Въпреки че липсват точни данни за ембриотоксичност или фетотоксичност, по време на първия триместър от бременността Метронидазол Фрезениус трябва да се използва само при тежки животозастрашаващи инфекции. През втория и третия триместър на бременността, Метронидазол Фрезениус може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Кърменето трябва да се прекъсне или трябва да се спре лечението с метронидазол.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метронидазол може да промени реакциите до такава степен, че способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена. Тези потенциални ефекти като сънливост, замаяност, объркване, халюцинации, гърчове или преходни зрителни нарушения се увеличават в началото на лечението и при едновременна консумация на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сериозни нежелани лекарствени реакции възникват рядко при препоръчаната стандартна схема на лечение, по-скоро при по-високи дози. Клиницистите, които планират прилагане на продължителна терапия за облекчаване на хронични състояния, за период по-дълъг от препоръчания са съветвани да направят преценка за възможната терапевтична полза спрямо риска от периферна невропатия.

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

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се основава на следното определяне на честотата:

Много чести	≥ 1/10
Чести	≥ 1/100 до < 1/10
Нечести	≥ 1/1 000 до < 1/100
Редки	≥ 1/10 000 до < 1/1 000
Много редки	< 1/10 000
С неизвестна честота	От наличните данни не може да бъде направена оценка

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, уртикарна 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, 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 шията) и подостър малкомозъчен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушения на походката, нистагъм, треперене), които обикновено отзвучават след намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вижте 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 (вижте т.4.4.)

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

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Чернодробни нарушения напр. увеличаване на трансаминазите и 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: Флебит до тромбофлебит

Нечести: Усещане за слабост

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 (вижте. 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 националната система за съобщаване:

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, Метронидазол Фрезениус 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 антибиотици - имидазолони деривати, АТС код: J01XD01

Метронидазол принадлежи към групата на нитроимидазолите.

Механизъм на действие

Метронидазол сам по себе си е антимикробно неефективен. Той представлява стабилно изходно съединение, способно да прониква, от което при анаеробни условия, микробиалната пируват-фередоксин оксидоредуктаза 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 следствие 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, който кодира NADPH нитроредуктаза. Тези мутации водят до размяна на аминокиселини и по този начин до загуба на функцията на ензима. Така, етапът на активиране на метронидазол до реактивен нитрозо-радикал се пропуска.



Между метронидазол и другите нитроимидазолови деривати (тинидазол, орнидазол, ниморазол) има пълна кръстосана резистентност.

Гранични стойности

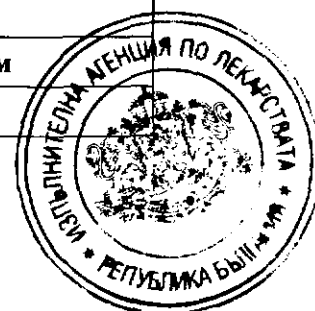
Тестването на метронидазол е проведено по метода на стандартните серийни разреждания. Определени са следните стойности на минимална инхибиторна концентрация за чувствителни и резистентни патогени:

Преломни точки според EUCAST (Европейски комитет за изследване на антимикробната чувствителност)

Организъм	Чувствителен	Резистентен
Грам-положителни анаероби	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Грам-отрицателни анаероби	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$

Разпространението на придобита резистентност на отделните видове може да варира с времето и в зависимост от географския район. 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 случаи на сериозни инфекции или при терапия на пациенти без отговор.

Обикновено чувствителни видове
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
Други микроорганизми
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми



<i>Helicobacter pylori</i>
Видове с вродена резистентност
Всички задължително аеробни бактерии
Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o 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.

[^] Само в случаи на алергия към пеницилин

5.2. Фармакокинетични свойства

Метронидазол Фрезениус 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 медикамента.

След интравенозна инфузия на доза от 600 mg метронидазол в продължение на 20 минути, са били достигнати серумни концентрации от около 35,2 µg/ml след 1 час, 33,9 µg/ml след 4 часа и 23,7 µg/ml след 8 часа.

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).

Метронидазол се свързва с плазмените протеини в 10-20 %. Времето на полуживот на метронидазол е около 8 часа. Обемът на разпределение е около 36 l.

Около 80 % от метронидазола се отделя с урината. Непромененият метронидазол съставлява по-малко от 10 %. Малки количества от около 6 % се отделят през черния дроб. Елиминирането е само леко удължено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Елиминирането може да бъде забавено при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Времето на полуживот може да бъде удължено при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (до 30 часа).

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 тестикулярна 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 дозозависимо 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, като са използвани различни активиращи системи. По-нататъшни *in vitro* и *in vivo* проучвания не 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

Натриев хлорид
Динатриев хидрогенфосфат 12 H₂O
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 т. 6.6.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени флакони от 100 ml (стъкло хидролитичен клас II), с халобутилова гумена запушалка и капачка.

Опаковки: 10 флакона

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Метронидазол Фрезениус може да се прилага като интравенозна инфузия в комбинация с 0,9 % разтвор на натриев хлорид, глюкоза/натриев хлорид разтвори, 5% разтвор на глюкоза, разтвори на калиев хлорид (20 mmol, 40 mmol) и Рингер разтвор.

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D - 61346 Bad Homburg v.d.H.
Германия

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Регистрационен № 20020423

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

Дата на първо разрешаване: 29.05.2002 г.

Дата на последно подновяване: 02.08.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

