

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Polgyl – Полгил 0,5% раствор за интравенска инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: метронидазол.

Секоја PP кеса од 100 ml содржи 500 mg метронидазол.

Експципиенси

Динатриум фосфат 150 mg

Натриум хлорид 740 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија.

Бистар, светол, бледо жолт стерилен изотоничен раствор за интравенска инфузија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Третман на медицински и хируршки инфекции предизвикани од анаеробни бактерии чувствителни на метронидазол,
- За профилакса при хируршки процедури со ризик од развој на анаеробна инфекција,
- Сериозна цревна и хепатална амебијаза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање/Фреквенција и период на администрација:

- а. Третман на медицински и хируршки инфекции предизвикани од анаеробни бактерии чувствителни на лекот:

Возрасни: 1-1,5 g/ден интравенски, во 2 или 3 еднакви дози

Деца: 20-30 mg/kg/ден за деца помеѓу 8 и 12 години, дадени интравенски во една единечна доза или 7,5 mg/kg на секои 8 часа. Дневната доза може да се зголеми до 40 mg/kg во зависност од тежината на инфекцијата. Периодот на лекување вообичаено трае 7 дена.

Деца помлади од 8 недели: единечна доза од 15 mg/kg на ден или 7,5 mg/kg на секои 12 часа. Акумулацијата на метронидазол може да се забележи во текот на првата недела од животот кај новороденчиња со гестациска возраст помала од 40 недели. Затоа, може да биде потребно следење на концентрациите на серумскиот метронидазол во првите неколку дена од третманот. Веднаш штом статусот на пациентот ќе дозволи перорална употреба, третманот мора да продолжи со истите дози дадени перорално.

- б. Третман за профилактични цели при хируршки процедури со ризик од развој на анаеробна инфекција:

При оваа индикација метронидазол мора да се комбинира со лек кој е ефикасен против ентеробактерии.



Возрасни: 500 mg администрирани веднаш пред операцијата и по 8 и 16 часа преку интравенска инфузија (што треба да се заврши во рок од 30-60 минути)

Деца помлади од 12 години: 20-30 mg/kg дадени како една единечна доза 1-2 часа пред операцијата.

Новороденчиња со гестациска возраст помала од 40 недели: 10 mg/kg дадени како една единечна доза пред операцијата.

в. Тешка цревна амебијаза:

Возрасни: 1,5 g/ден (на пр. 3 интравенски инфузии од 500 mg на ден)

Деца постари од 10 години: 400-800 mg три пати на ден во рок од 5-10 дена

Деца на возраст меѓу 7 и 10 години: 200-400 mg три пати на ден во рок од 5-10 дена

Деца на возраст меѓу 3 и 7 години: 100-200 mg четири пати на ден во рок од 5-10 дена

Деца на возраст меѓу 1 и 3 години: 100-200 mg три пати на ден во рок од 5-10 дена

Покрај тоа, дозата може да се прилагоди според телесната тежина. Дневната доза изнесува 35-50 mg/kg поделена на три дози во рок од 5 до 10 дена. Дневната доза не смее да надмине 2400 mg.

Кај хепаталната амебијаза заедно со терапијата со метронидазол мора да се примени и дренажа на апсцес.

Пат на администрација:

5 ml треба да се инјектираат во една минута.

Посебни популации:

Ренално/хепатално нарушување:

При тешка хепатална инсуфициенција мора да се прилагодат дозата и фреквенцијата на администрација врз основа на степенот на инсуфициенција и нивото на метронидазол во серумот. Погледнете во точка 4.4 за ренална инсуфициенција.

Детска популација:

Дозирањето е објаснето погоре.

Геријатриска популација:

Кај постарите лица се препорачува внимателна употреба. Особена претпазливост е потребна при високи дози.

4.3 Контраиндикации

Овој лек е контраиндициран кај лица кои се преосетливи на деривати на имидазол или на некоја од помошните супстанции.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

- Долготрајната терапевска употреба на лекот Полгил мора внимателно да се процени (погледнете во точка 5.3). При употребата која е подолга од планираното мора да се направат редовни анализи на крвта, а особено треба да се следи бројот на леукоцитите и можниот развој на невропатија.



- Поради ризик од егзацербација на невролошките симптоми, лекот мора да се користи претпазливо кај пациенти со активни или хронични периферни или централни невролошки нарушувања.
- Поради можноста да предизвика реакција слична на дисулфирам, пациентите мора да бидат предупредени да не земаат алкохол за време на третманот и најмалку два дена по прекинот на третманот.
- Лекот мора да се користи со претпазливост кај пациенти со наоди за крвна дискразија или амнезија. Бројот на леукоцитите мора да се одреди пред и по третманот. Според сериозноста на инфекцијата мора да се одлучи дали да се продолжи или не со третманот кај пациенти со крвна дискразија или кај пациенти третирани со високи дози и/или долготрајно. Несаканите реакции мора да се следат при третманите во период подолг од 10 дена.
- Метронидазол мора да се користи внимателно во случаи на хепатална енцефалопатија. Дневната доза мора да се намали на една третина и мора да се користи како единечна доза.
- Лекот може да предизвика темна урина заради неговите метаболити; пациентите мора да бидат предупредени за оваа појава.
- По интравенска употреба на метронидазол може да дојде до развој на орална, вагинална или цревна кандидијаза.
- Лекот нема директно дејство врз аеробните и факултативно анаеробните бактерии.
- Постои можност од појава на резидуална гонококна инфекција по искоренувањето на *Trichomonas vaginalis*.
- Полуживотот на елиминација на метронидазол не се менува при ренална инсуфициенција; Затоа, нема потреба да се намали дозата на метронидазол. Сепак, доаѓа до задржување на метаболитите на метронидазол кај овие пациенти. Клиничкото значење на оваа појава не е познато.
- Метронидазол и метаболитите ефикасно се отстрануваат при 8-часовна дијализа кај пациенти кои примаат терапија со хемодијализа. Затоа, метронидазол мора повторно да се администрира веднаш по хемодијализата.
- Не се потребни рутински прилагодувања на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција кои примаат интермитентна перитонеална дијализа (IPD) или континуирана амбулаторна перитонеална дијализа (CAPD).
- Терапијата мора да се прекине ако се забележи појава на атаксија, вртоглавица, халуцинации или конфузија.
- Метронидазол го потенцира дејството на векурониум, кој се користи за создавање на недеполяризирачки невромускулен блок.
- Иако е утврдено дека метронидазол е канцероген кај одреден вид глувци, овој ефект не бил забележан кај видовите стаорци и хрчаци. Оваа препарација нема таков ефект кај луѓето.
- Поради немањето на доволно докази, ризикот од мутагеност кај луѓето (погледнете во точка 5.3), од употребата на лекот Полгил во периоди кои се подолги од вообичаеното, мора да се процени внимателно.



- Метронидазолот се матаболизира главно преку за киселување на црниот дроб. Значително намалување на дозата на метронидазолот може да настапи при појави на напредното црнодробно нарушување. Значително кумулирање може да настане кај пациенти со црнодробна енцефалопатија и високите плазматски концентрации на метронидазол кои произлегуваат од тоа, можат да допринесат за симптоми на енцефалопатија. Поради тоа Метронидазол треба да се применува со поголемо внимание кај пациенти со црнодробно оштетување. (види т. 4.2.).

Во случај на тешко црнодробно нарушување и нарушена хемопоеза (на пр. гранулоцитопенија) метронидазол треба да се применува само во случај на позитивна оценка на соодносот полза / ризик.

Пријавени се случаи на тешка хепатотоксичност, вклучувајќи случаи со смртоносен исход, со многу брз почеток после започнување на третманот со метронидазол со системска употреба, кај пациенти со синдром на Соскаупе. Поради тоа кај таквата популација метронидазол треба да се користи по извршена внимателна оценка на соодносот на ползата/ризикут и само ако недостасува алтернативно лекување. Испитувањата на црнодробните функционални показатели треба да се прават непосредно пред почетокот на лекувањето, за целото време на лекувањето, и пред завршувањето со лекување, доколку црнодробните функционални показатели ја достигнат нормалната вредност или доколку се достигнат излезните вредности. Ако црнодробните функционални показатели се зголемат значително во текот на лекувањето, употребата на лекот треба да се преиспита.

Пациентите со синдром на Соскаупе треба да бидат запознаени дека треба веднаш да го известат својот лекар за сите симптоми на потенцијално оштетување на црниот дроб и да престанат со примената на метронидазолот.

За време на лекувањето со метронидазол, понекогаш може да се појави леукопенија, гранулоцитопенија и во многу поретки случаи агранулоцитоза и тромбоцитоза. Во овој случај се препорачува редовно следење на крвната слика во случај на продолжено лекување со метронидазол.

Метронидазол треба да се применува внимателно кај пациенти со активно или тешко хронично заболување на периферниот нервен систем и централниот нервен систем. Забележана е појава на пациенти со периферни невропатии, главно вкочанетост и парестезија на екстремитетите за време на лекувањето со метронидазол. Во многу ретки случаи, особено при продолжено лекување со метронидазол во високи дози, забележани се структурни церебрални лезии со соодветни симптоми (види .4.8) кои можат да се видат преку магнетна –резонансна томографија(MRI). Прекинување на третманот со метронидазол вообичаено води до олеснување на симптомите и повлекување на структурните лезии. При постоење на невролошки растројства, соодносот корист/ризик треба итно да се разгледа по однос на продолжувањето на терапијата со метронидазол.

Во случај на тешки реакции на пречувствителност, на пример анафилактичен шок, употребата на метронидазол треба да биде итно прекината и треба да се применат вообичаените брзи мерки од соодветен квалификуван персонал.

Појавата на тешка дијареа за време на лекувањето со метронидазол или во текот на наредните седмици може да се должи на псевдомембранозен ентероколит (во повеќето случаи причинети од (*Clostridium difficile*), кој може да биде од животозагрозувачки карактер (види дел .4.8). Во тој случај лекувањето со Метронидазол треба да биде прекинато и да се започне соодветно лекување. Лекови кои доведуваат до намалување на перисталтиката треба да се избегнуваат.



- Поради тоа што Полгил содржи 28 mEq натриум/g, мора внимателно да се администрира кај пациенти кои употребуваат кортикостероиди, кои се на контролирана диета со внес на соли и кои имаат predisпозиција за развој на едем.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Кумарински деривати (антикоагуланти)

Варфарин: Поради тоа што метронидазол го зголемува елиминирањето на оралните антикоагуланти во црниот дроб, при истовремена употреба може да се зголемат дејствата на овие препарати и ризикот од крварење. Затоа, протромбинските нивоа мора да се проверуваат на чести интервали при комбинираната употреба, додека пероралната коагулантна доза што треба да се администрира мора да се прилагоди. Нема взаемно дејство со хепарин.

Алкохол

Алкохолните пијалоци или лекови кои содржат алкохол мора да се избегнат за време на третманот и најмалку 2 дена по завршувањето на третманот, за да се спречи појава на реакција слична на дисулфирам (поцрвенување во пределот на лицето и вратот, повраќање, тахикардија).

Дисулфирам

Употребата на дисулфирам и метронидазол може да доведе до психоза и чувство на збунетост.

Литиум

Неопходно е да се внимава, кога метронидазол се применува кај пациенти, кои примаат лекарства кои содржат литиум (за третман на некои психички заболувања). Постојат извештаи за зголемување на серумските концентрации на литиум при истовремено користење со метронидазол, што доведува до знаци на литиумска токсичност (треперење, грчеви). Задршката на литиум е пропратена со докази за можно бубрежно оштетување. Поради тоа лекувањето со литиум треба да се намали или да се прекине за време додека се користи метронидазол. Вашиот лекар може да има потреба да ги следи плазматските концентрации на литиум, креатинин и електролити, доколку се лекувате со метронидазол.

Барбитурати

Истовремена употреба со лекови кои содржат барбитурати (хексобарбитал или фенобарбитал) доведува до намалување на ефективната концентрација на метронидазол преку намалување на периодот на дејство на полуелиминирање до околу 3 часа.

Фенитоин

Метронидазол го потиснува метаболизмот во случај на истовремено користење на фенитоин (лек за третман на епилепсија) на начин што плазматската концентрација на фенитоин се зголемува. Истовремено, фенитоинот го намалува дејството на метронидазолот.

Циметидин

Во одделни случаи лековите кои содржат циметидин, можат да го нарушат разградувањето на метронидазолот, кое може да доведе до зголемување на неговото ниво во крвта.



Флуороурацил

Екскрецијата на 5-флуоро-уразил се намалува кога се користи заедно со метронидазол, и последователно се зголемуваат неговите токсични дејства

Циклоспорин

Пациенти кои примаат циклоспорин истовремено со метронидазол, се изложени на ризик од зголемување на серумното ниво на циклоспорин. При неопходност од истовремена примена, лекарот внимателно ќе го контролира серумскиот циклоспорин и серумскиот креатинин.

Бусулфан

Плазматското ниво на бусулфан може да се зголеми од метронидазол, кое може да доведе до тешка токсичност на бусулфан.

Карбамазепин

Метронидазол ја потиснува размената на карбамазепин, што доведува до зголемување на плазматската концентрација на карбамазепин.

Такролимус

Истовремено користење со метронидазол доведува до зголемување на плазматските нивоа на такролимус, кои треба често да се мониторираат како и бубрежната функција, особено на почетокот и при крајот на лекувањето со метронидазол кај пациенти, кои се на определена терапија со такролимус.

Амиодарон

Забележани се промени во QT- интервалот и „torsade de pointes“ при истовремено користење на метронидазол и амиодарон. Се препорачува редовно следење на ЕКГ. Пациентите кои се лекуваат во болнички услови, треба да се консултираат со својот лекар при појава на симптоми на „torsade de pointes“ како што се сонливост, срцебиење и синкопа.

Перорални контрацептиви

Треба да се има во предвид дека во исклучителни случаи, некои антибиотици можат да ја намалат ефективностa на пероралните контрацептиви, а воедно преку инхибирање на бактериската хидролиза на стероидните конјугати, се намалува реабсорпцијата на неконјугираните стероиди во цревата. Овие невообичаени взаемни дејства можат да се забележат кај жени со висока екскреција на стероидни конјугати преку жолчката.

Микрофенолат мофетил

Супстанциите, подобни на антибиотици, кои ја менуваат цревната флора, можат да ја намалат пероралната биорасположливост на микофеноловата киселина (лек, применлив кај болни со трансплантација). При истовремена примена Вашиот лекар ќе Ве следи внимателно заради промени во имunosупресивниот ефект на микофеноловата киселина.

Други антибиотици

Забележано е умерено синергично дејство при комбинирано лекување на метронидазол и некои антибиотици како тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, ацилуридо, пеницилини и рифампицин. Забележан е јасно изразен синергизам помеѓу



метронидазол и налидиксовата киселина. Не се забележани антагонистички ефекти при истовремено користење со други антибиотици. При испитување врз животни (50% ефективна доза) не е утврден антагонизам помеѓу метронидазол и новобиоцин, цефалексин, хлорамфеникол, рифампицин, налидиксова киселина и котримоксазол.

Интеракција со лабораториски тестови:

Метронидазол може да предизвика промени во AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, триглицеридите или на тестовите за глюкоза измерени со методот на ултравиолетова апсорпција. При истовремено користење на метронидазол и ампицилин, стрептомицин, гентамицин и фузидова киселина не се докажани промени во лабораториските испитувања (in vitro).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Општи препораки

Категорија на бременост: Б (за време на вториот и третиот триместар).

Жени со потенцијал за раѓање / Контрацепција

Не смее да се користи во текот на првиот триместар.

Бременост

Информациите за безбедноста на метронидазол не се доволни. Тој не смее да се администрира за време на бременоста, освен ако употребата е апсолутно неопходна. Ако неговата употреба е неизбежна, тогаш се препорачуваат краткорочни дозни режими со пониски дози.

Доење

Метронидазол не смее да се користи од страна на доилки, затоа што се излучува во мајчиното млеко.

Плодност

Метронидазол се покажа дека е мутаген кај бактериите ин витро. Во студиите спроведени врз клетки кај луѓе ин vivo, биле утврдени несоодветни докази за мутагените ефекти на метронидазол. Погледнете во точка 5.3.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

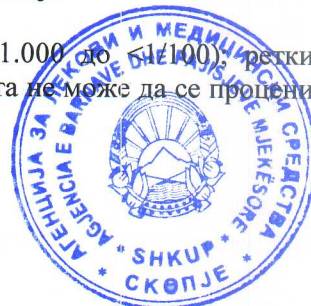
Пациентите мора да бидат предупредени дека може да дојде до развој на конфузија, халуцинации и привремени нарушувања на видот (погледнете во точка 4.8) и дека не треба да возат или да користат машини доколку се појават овие симптоми.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства што се поврзани со третманот со метронидазол и кои се дефинирани според тоа дека постои минимална можност да бидат поврзани со третманот, по процената на достапните податоци за несаканите дејства кои биле почесто пријавени во клиничките студии во споредба со плацебо, се наведени подолу според следната класификација:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$); и непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци)

Инфекции и манифестации



Ретки: суперинфекција со габички (Candida) во областа на половите органи

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: Леукопенија неутропенија, тромбоцитопенија, панцитопенија

Многу ретки: Агранулоцитоза апластична анемија (во изолирани случаи

При продолжена употреба се препорачува редовно да се следи крвната слика.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: слаби до умерени реакции на чувствителност како чешање, уртикарија, еритема мултиформе, ангиоедем, покачена температура.

Многу ретки: тешки системски реакции на пречувствителност : анафилактични реакции до анафилактичен шок во исклучителни ситуации

Непознати: Ангиоедем, уртикарија, треска, токсична епидермална некролиза

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Непознати: Анорексија

Психијатриски нарушувања

Многу ретки: Психотични нарушувања, вклучувајќи конфузија и халуцинации

Непознати: Депресивен статус

Нарушувања на нервниот систем

Ретко: главоболка, вртоглавица , поспаност, безсознание.

Во текот на интензивно или продолжено лекувањесо метронидазол се известува за појава на периферна сензорна невропатија (напр. Вкочанетост, болка и отрпнатост на екстремитетите) и претходни епилептични напади. Во повеќето случаи невропатијата исчезнува по прекинувањето на лекувањето или по намалување на дозата.

Многу ретки: : асептичен менингит, енцефалопатија која може да се подобри со повлекување на лекот (на пр., Збунетост, зголемена температура, главоболка, парализа, чувствителност на светлина, нарушување во перцепцијата, нарушувања во движењата, вкочанетост на вратот) и субакутен церебеларен синдром (на пр. атаксија, дисартрија, нарушување на одот, нистагмус и тремор)кои обично се повлекуваат при намалување на дозата или прекинување на лекувањето

Непознати: За време на интензивен и/или долготраен третман со метронидазол, пријавени се периферна сензорна невропатија и привремени епилептиформни конвулзии. Невропатијата во многу случаи исчезнала со прекилот на третманот или намалувањето на дозата.

Оштетување на очите

Многу ретки: оштетување на видот, вклучувајќи диплопија или миопија, претежно привремено, заматен вид, намалена визуелна острина, промени во гледањето во боја, нарушена перцепција, двојно гледање, кратковидост

Непознати: Оптичка невропатија/невритис ,спазам на околомоторниот нерв

Гастроинтестинални нарушувања

Ретки: гадење, повраќање, диареја, воспаление на јазикот (глотитис) и на устата (стоматит), со чувство на горчлив вкус, метален вкус во устата, стомачно-цревна вознемиреност, обложен јазик



Многу ретко: тешка и продолжителна диареја за време или пак по лекувањето, Може да се должи на псевдомембранозен ентероколит (во повеќето случаи предизвикан со *Clostridium difficile*), кој може да биде од животозагрозувачки карактер (видете 4.4).
Со непозната зачестеност: Воспаление на панкреасот (панкреатит), кој може да се појави при прекин на лекувањето.

Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретки: зголемување на нивоа на ензими на црниот дроб (AST, ALT, алкална фосфатаза), холестатски или мешан хепатитис и хепатоцелуларна повреда на црниот дроб, жолтица при повлекување на лекот. Кај пациенти третирани со метронидазол во комбинација со други антибиотици биле пријавени случаи на хепатална слабост за која била потребна трансплантација на црниот дроб.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу ретки: Осип, пустуларен осип, чешање, поцрвенување на лицето
Непознати: Еритема мултиформе, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некроза

Нарушувања на мускулно-скелетното и сврзното ткиво

Многу ретки: Мијалгија, артралгија

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: Темна урина (поврзана со метаболитите на метронидазол)

Ретко: дизурија, цистит, незадржување на урина

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

По ретко: чувство на слабост, треска

Често: флебит до тромбофлебит

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот. Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

4.9. Предозирање

При правилно спроведена интравенска инфузија и кога употребата на лекот е во сооднос со препорачаната доза, ризикот од предозирање може да биде исклучен. Не постои специфичен противотров.

Ако е неопходно Метронидазол Фрезениус може ефективно да се елиминира преку хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ



5.1 Фармакодинамика

Вообичаено чувствителни видови

Фармакотерапевтска група: Анти -инфективи за системска употреба -деривати на имидазол
АТС код: J01XD01.

Механизам на дејство

Метронидазолот сам по себе е антимикробно неефективен. Тој представува стабилно изворно соединение способно за пенетрација, од кое при анаеробни услови, од страна на микробната пируват-фередоксин оксидоредуктаза формира нитрозо-радикали преку оксидација на фередоксин и флаводоксин, кои потоа делуваат на ДНК. Нитрозо-радикалите образуваат адукти со базните парови во ДНК, кое доведува до раскинување на ДНК-ланецот и како последица на тоа настапува клеточна смрт.

Корелација помеѓу фармакокинетика и фармакодинамика

Ефикасноста зависи од соодносот на максималната серумска концентрација (C_{max}) кон минимална инхибиторна концентрација (MIC) на патогенот.

Гранични вредности

Тестирањето на метронидазол е спроведено по метод на стандардни сериски разрежувања. Определени се следните вредности на минимална инхибиторна концентрација разликување на чувствителните (S) од резистентни (R) бактерии: Гранични точки според EUCAST (Европски комитет за следење на антимикробната чувствителност) се следниве :

Организам	Чувствителен	Резистентен
Грам-позитивни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Грам-негативни анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l



Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp</i>
<i>Peptoniphilus spp</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<i>Porphyromonas spp</i>
<i>Prevotella spp</i>
<i>Veillonella spp</i>
Други микроорганизми
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Giardia lamblia</i>
<i>Trichomonas vaginalis</i>
Видови , за кои добиената резистентност може да биде проблем
Аеробни Грам-негативни микроорганизми
<i>Helicobacter pylori</i>
Видови со вродена резистентност
Сите аеробни бактерии
Грам-позитивни микроорганизми
<i>Enterococcus spp</i>
<i>Staphylococcus spp</i>
<i>Streptococcus spp</i>
Грам-негативни микроорганизми
<i>enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp</i>

Список на осетливи и резистентни бактерии:

- Во моментот на објавување на табелата не биле достапни актулни податоци. Чувствителната е превземена врз основа на податоците од основната литература, стандардните шаблони и препораки на терапијата.
- Да се употребува само кај пациенти алергични на пеницилин

Механизми на резистентност

Резистентните механизми на анаеробните бактерии преку метронидазол се само делумно проучени до сега:

-Упорните на метронидазол соединенија *Bacteroides*, имаат резистентни детерминанти, кодирајќи ги нитроимидазол редуктази, кои ги трансформираат нитроимидазолите во аминокс-имидазоли. Тоа доведува до инхибирање на образувањето на нитро-радикалите, одговорни за антибактериалниот ефект.

-Резидентноста на *Helicobacter pylori* кон метронидазол се должи на мутации во генот, кодирајќи NADPH нитроредуктаза. Овие мутации водат до размена на аминокиселини и на тој начин до загуба на функцијата на ензимите. Па така, етапата на активирање од метронидазол до реактивен нитрозо-радикал се пропушта .

Помеѓу метронидазол и други нитромидазолови деривати (тинидазол, орнидазолниморазол) има полна вкрстена резистентност.



Помеѓу метронидазол и други нитромидазолови деривати (тинидазол, орнидазол, ниморазол) има полна вкрстена резистентност.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција:

Поради тоа што се администрира по пат на интравенска инфузија, целата количина на администрираниот лек се пренесува во телото.

Дистрибуција:

Средното серумско ниво што се добива по интравенското вбригување на растворот што содржи 500 mg метронидазол е 18 mg/ml. Серумското ниво се одржува со повторување на истата доза инјектирана на интервали од 8 часа. Серумското ниво добиено со повторување на дозата на интервали од 12 часа, сепак изнесува 13 mcg/ml. Неговиот полуживот во плазмата е 8-10 часа. Стапката на врзување на протеините е ниска (пониска од 10%). Дистрибуцијата е брза и концентрациите се достигнуваат во белите дробови, бубрезите, црниот дроб, кожата, жолчката, цереброспиналната течност, плунката, семената течност и вагиналните секрети. Метронидазол ја преминува плацентата и мајчиното млеко.

Биотрансформација:

Тој се метаболизира во црниот дроб и се наоѓа во високи концентрации во црниот дроб и жолчката. Метронидазол се метаболизира во организмот до два метаболити кои имаат антибактериска активност.

- „Алкохолниот“ метаболит е примарен метаболит. Неговото бактерицидно дејство против анаеробни бактерии е 30% од дејството на метронидазол. Полуживотот на елиминација изнесува приближно 11 часа.
- „Киселиот“ метаболит се наоѓа во мали количини и има бактерицидно дејство што е еквивалентно на 5% од дејството на метронидазол.

Елиминација:

Екскреција главно се одвива преку урина (40-70% од метронидазолот се излачува во форма на неизменет лек); Затоа, урината може да добие темно црвена боја

Линеарност/нелинеарни услови:

Нема информации поврзани со линеарноста.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Акутна токсичност

Акутна токсичност кај глупци е забележана два пати при примена. При перорална употреба LD50 на метронидазол надминува 3800 mg/kg телесна тежина. При интраперитонеална примена LD50 на метронидезол надминува 3950 mg/kg телесна тежина. При што, следи дека акутната токсичност е многу ниска.

При интравенска примена LD50 на метронидезол надминува 1200-1500 mg/kg телесна тежина

Хронична токсичност/субхронична токсичност

Испитувањата на хронична токсичност кај стаорците во период од 26-80 недели не покажале никакви несакани реакции. По примање на дневни дози од околу 300 до 600 mg/kg телесна тежина забележана е тестикуларна дистрофија и атрофија на простата. Токсичните ефекти кај кучиња по прием на дневна доза од 75 mg/kg телесна тежина се атаксија и тремор. Во испитувањата направени кај мајмуни по прием на дневна доза од



45, 100 или 225 mg/kg телесна тежина во период од една година забележана е појава на зголемена хепатоцелуларна дегенерација.

Дневна доза од 18 mg/kg телесна тежина се смета за најниска токсична доза кај човекот, во период на перорално лекување во текот на 8 седмици. Ретки несакани реакции се холестатичната хепатоза и периферна невропатија.

Генотоксичност и канцерогеност

Испитувањата кај разни видови на гризачи покажуваат низок канцероген потенцијал на метронидазолот.

Следствено на тоа, проучувањата кај луѓе не даваат знаци за зголемен канцероген ризик при примена на метронидазол, постои теоретски ризик кој произлегува од редуцираниот метаболит, кој се формира од интестиналната флора и е забележан во многу мали количини во урината.

Метронидазол покажал мутагена активност во низа испитувања со бактерии, кога се користени различни активирачки системи. Во натамошни *in vitro* и *in vivo* истражувања не покажале потенцијал на генетско оштетување.

Забележани се зголемени нивоа на хромозомски аберации во лимфоцити на пациенти, третирани со метронидазол во продолжен временски период.

Истражувања за репродуктивна токсичност

Нема податоци за тератогени ефекти или други ембриотоксични ефекти, кога метронидазол бил применуван во дневна доза од 200 mg/kg телесна тежина кај стаорци или во дневна доза од 150 mg/kg телесна тежина кај зајци.

Метронидазол има голема биорасположливост и преминува слободно преку плацентата, и се излачува во мајчиното млеко во концентрации од 50% од серумската концентрација на лекот.

Нема прецизни податоци по однос на безбедноста од примената на метронидазол во текот на бременоста. Според достапните податоци метронидазол не треба да се употребува во бременост, особено во првото тромесечие од бременоста.

Податоците од некои истражувања покажуваат поврзаност на метронидазол со промена во зачестеноста на абортусот. Според досегашните податоци, ризикот од можни задоцнети симптоми, вклучувајќи и ризик од канцерогенеза не е со сигурност потврден.

Во случај на неконтролирана употреба на нитроимидазоли од страна на мајката, постои канцероген или тератоген ризик за плодот или новороденчето. Се уште нема податоци за ембриотоксичност или фетотоксичност.

Се докажало дека по хронична орална администрација метронидазол е канцероген кај глувци и стаорци. Сепак, во слични студии спроведени кај хрчаки добиени се негативни резултати. Во епидемиолошките студии не се добиени јасни докази поврзани со зголемување на ризикот од канцерогеност кај луѓето. Затоа, долготрајната терапевска употреба на лекот Полгил мора да се процени внимателно.

Се докажа *in vitro* дека метронидазол е мутаген кај бактериите. Добиели се доволно податоци за неговите мутагени ефекти, во *in vivo* студии за култура на човечки клетки.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Динатруим фосфат
Натриум хлорид
Лимонска киселина монохидрат
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Бистрината на растворот мора да биде потврдена за да се обезбеди растворот што треба да се користат заедно да не предизвикаат некомпатибилност.

Лекот Полгил не смее да се меша со цефамендол нафатат, цефокситин натриум, 10% декстроза, натриум лактат и пеницилин Г калиум.

6.3 Рок на употреба

36 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура до 25°C. , заштитено од светлина

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Полгил раствор за инфузија 0,5%
Достапен во PP кеса од 100 ml со SFC порт и SFC затварач кои содржат 0,5g /100ml метронидазол.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

Начин на издавање на лекот Лекот може да се употребува само во здравствена установа (3)

7.Име и адреса на производителот:

POLIFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1, Ergene/Tekirdağ/ Турција

8.НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ ВО Р.Северна Македонија

Галинос Фарм ДОО Скопје

Ул Антон Попов 1-3 /27 Кисела Вода ,Скопје

Тел 02 / 2552 -666

9. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ :

10.ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

Мај 2020

