

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Metronidazole Fresenius, 500 mg/100 ml раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 5 mg metronidazole.

Секоја вијала од 100 ml содржи 500 mg metronidazole.

Експииенси:

Секој ml содржи 0.135 mmol (3.10 mg) натриум.

100 ml содржат 13.5 mmol (310 mg) натриум.

Пописот на помошните состојки види го во поглавјето 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија.

Бистар раствор.

Растворот е изоосмотски и неговата pH е помеѓу 4.8 и 5.2.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Метронидазол е индициран за третман на следните инфекции кај возрасни и деца, предизвикани од осетливи бактерии кон метронидазол и за кои е потребна интравенозна терапија.

Metronidazole Fresenius е успешен во третман на

- интра-абдоминални инфекции по операции на колон, при перитонитис, пурулентни заболувања на пелвичната шуплина (абсцеси, флегмона),
- гинеколошки инфекции (на пр. по хистеректомија и други гинеколошки хируршки процедури) како и
- пуерперална треска.

Metronidazole Fresenius исто така се користи при

- сепса, особено ако таа потекнува од гастроинтестиналниот тракт или женскиот генитален тракт како и при
- некротизирачка пневмонија,
- цербрален апсцес,
- остеомиелитис и
- ендокардитис.

Metronidazole Fresenius особено е индициран

- при тешки инфекции со анаероби
- како профилактички третман пред операции, особено кога инфекциите како што се перитонитис или пурулентни заболувања кои се локализирани под дијафрагмата (субфреничен абсцес) или пелвичната регија (абсцес) се веќе познати или сомнителни
- како профилактички третман пред операции кога може да се очекува анаеробната контаминација (на пр. која потекнува од гастроинтестиналниот тракт, женскиот генитален тракт или орофарингеалната шуплина).

Треба да се имаат во предвид офоцијалните водичи за правилна употреба на антибактериски лекови при апликацијата на Metronidazole Fresenius.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозата на метронидазол зависи од типот и тежината на инфекцијата, возраста и телесната тежина на пациентот, како и од клиничкиот одговор.



Освен ако не е поинаку препишано, достатъчни се следните дозировки препоръки:

Инфекции со анаеробни патогени

Възрастни и адолесценти над 12 години възраст

Дозата за пациент с телесна тежина од околу 70 килограми изнесува 1.500 mg метронидазол (еквивалентно на 300 ml раствор за инфузија) еднаш на ден во период не пократок од 60 минути или 500 mg метронидазол (еквивалентно на 100 ml раствор за инфузија) три пати на ден како споровенска инфузија со брзина на инфузија од 5 ml (еквивалентно на 25 mg метронидазол) во минута, што одговара на 22.5 mg метронидазол/kg телесна тежина /ден.

Деца >8 недели до 12 години възраст

Вообичаената дневна доза е 20-30 mg/kg/ден како единечна доза или поделени дози од 7.5 mg/kg на секои 8 часа. Дневната доза може да се зголеми до 40 mg/kg, во зависност од тежината на инфекцијата. Времетраењето на третманот најчесто е 7 дена.

Деца <8 недели възраст

15 mg/kg како единечна доза или поделена како 7.5 mg/kg на секои 12 часа. Кај новородени со гестациска возраст <40 недели, кумулацијата на метронидазол може да се јави во тек на првата недела од животот, поради што концентрациите на метронидазол во серум треба обавезно да се мониторираат по неколку дена од терапијата.

Третман пред или по операција

Възрастни и адолесценти

Најмалку 1 час пред операцијата се препорачува спора интравенска инфузија (5 ml/ минута) на 100 ml Metronidazole Fresenius 500 mg, еквивалентна на 500 mg метронидазол и по 8 и 16 часа други 500 mg.

Деца <12 години възраст

20-30 mg/kg како единечна доза дадена 1-2 часа пред операцијата. Новородени со гестациска возраст <40 недели: 10 mg/kg телесна тежина како единечна доза пред операцијата.

Бубрежно оштетување:

Кај диференцирана тешка бубрежна инсуфициенција метронидазол постепено се излачува во фецесот преку жолчката, при што не е потребно прилагодување на дозата.

Хепатално оштетување:

Во случај на тешка црнодробна инсуфициенција елиминацијата на метронидазол е пролонгирана. Поради тоа, пациентите треба внимателно да се мониторираат и редовно да се проверува нивото во крвта. Дневната доза на Metronidazole Fresenius треба да се намали на 1/3 и може да се администрира еднаш дневно.

Постари особи:

Се советува препазливост кај постари особи. Особени при високи дози, иако има лимитирани податоци за модифицирање на големината на дозата.

Начин на администрација

За интравенска употреба.

Растворот Metronidazole Fresenius треба да се администрира како споровенска интравенска инфузија со брзина од 5 ml во минута (максимално 100 ml во тек на 20 минути).

Можна е истовремена интравенска администрација на погодни антибиотици кои треба да се администрираат одделно ако е можно.

Времетраење на администрацијата

Третманот со Metronidazole Fresenius не смее да надмине 10 дена. Времетраењето на администрацијата единствено може да се пролонгира во поедини случаи и во случај на особено прецизна дијагноза. Во зависност од клиничката и бактериолошката проценка, лекарот може да одлучи да го пролонгира третманот, на пр. ерадикација на инфекцијата од местото од каде не може да се пристапи или е поврзана со ендогена реконтаминација од анаеробни патогени од гастроинтестиналниот тракт, орофаринксот или гениталниот тракт. Третманот треба да се повтори само ретко. Лимитирањето на времетраењето на



администрацијата е неопходно затоа што не може да се исклучи ефектот врз човечките стем-клетки и зголемување на одредени тумори што е забележано во студии на животни.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Metronidazole Fresenius не смее да се користи кај пациенти со пречувствителност кон метронидазол или други нитроимидазолски деривати или било кој ексципиентите на медицинскиот производ.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Метронидазол нема директна активност наспроти аеробните или факултативно анаеробните бактерии. Се советува редовно клиничко и лабораториско мониторирање ако се смета дека е потребна администрација на Метронидазол повеќе од 10 дена.

Постои можност да перзистира гонококна инфекција откако ќе се елиминира *Trichomonas vaginalis*.

Елиминациониот полуживот на метронидазол останува непроменет во присуство на бубрежно оштетување. Поради тоа не е потребна редукција на дозата на метронидазол. Кај вакви пациенти се задржуваат метаболитите на метронидазол. Клиничко значење на ова не е познато досега.

Кај пациентите кои подлежат на хемодијализа, метронидазол и метаболитите ефикасно се отстрануваат во текот на 8-часовен период на дијализа. Поради тоа, метронидазол треба да се реадминистрира веднаш по хемодијализата. Не е потребно да се прави рутинско подесување на дозата на Метронидазол кај пациенти со бубрежно оштетување кои подлежат на интермитентна перитонеална дијализа (IDP) или континуирана амбулаторна перитонеална дијализа (CAPD).

Метронидазол главно се метаболизира преку оксидација во хепарот. Значајно пореметување на клиренсот на метронидазол може да се јави во присуство на напредната хепатална инсуфициенција. Кај пациенти со хепатална енцефалопатија може да се јави значајна кумулација и резултирачките високи плазматски концентрации на метронидазол можат да допринесат за симптомите на енцефалопатија. Метронидазол, поради тоа, треба да се администрира со претпазливост кај пациентите со хепатално оштетување (види дел 4.2).

Во случај на тешко хепатално оштетување и пореметување во хематопоезата, на пр. гранулоцитопенија, Метронидазол Фрезениус треба да се користи само во случај на позитивен однос на корист-ризик.

Во тек на третманот со метронидазол, може да се јават леукопенија, гранулоцитопенија и во ретки случаи агранулоцитоза и тромбоцитоза. Поради тоа, се советува да се прават редовни контроли на крвната слика во случај на подолг третман со метронидазол.

Метронидазол Фрезениус треба да се користи со претпазливост кај пациенти со активна или тежок облик на хронично заболување на PNS и CNS. Постојат изолирани случаи на појава на напади и периферни невропатии, главно нечувствителност и парестезија на екстремитетите, во тек на третман со метронидазол. Во многу ретки случаи, особено при долготрајна терапија со метронидазол при високи дози, можат да се забележат на MRI структурни церебеларни лезии со соодветни симптоми (види дел 4.8); прекин на терапијата со метронидазол најчесто резултира со намалување на симптомите и резолуција на структурните лезии. Во присуство на невролошки пореметувања, односот корист/ризик треба веднаш повторно да се разгледа во однос на продолжување на терапијата со метронидазол.

Во случај на реакции на пречувствителност, на пр. анафилактичен шок, администрацијата на Метронидазол Фрезениус треба веднаш да се прекине и да се отпочне примената на вообичаените итни мерки од соодветно обучен персонал.

Тешката и перзистирачка дијареја која се јавува во тек на третманот со Metronidazole Fresenius или во наредните недели, може да е предизвикана од псевдомембранозен ентероколитис (во најголем број од случаите од *Clostridium difficile*) кој може да биде живот-загрозувачки (види дел 4.8). Во овој случај, третманот со Metronidazole Fresenius треба веднаш да се прекине и да се отпочне адекватен третман. Треба да се избегнуваат медицински производи кои ја инхибираат перисталтиката.



Овој медицински производ содржи 13,5 mmol (310mg) натриум на 100 ml раствор. Да се земе во предвид кај пациенти на контролирана диета со натриум и при случаи каде се налага рестрикција на внес на течности.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Кумарински деривати

Кај пациентите кои примаат антикоагуланси од типот на варфарин, дозата на антикоагуланси мора да се прилагоди затоа што метронидазол ја интензивира инхибицијата на коагулацијата на крвта. Нема интеракција со хепарин.

Алкохол

Алкохолните пијалоци не смее да се консумираат при терапија со метронидазол, затоа што може да се јават реакции на хиперсензитивност како што се еритем на главата и вратот, гадење, повраќање, главоболки и реакција налик на дисулфирам.

Дисулфирам

Администрацијата на дисулфирам и метронидазол е поврзана со психози и конфузија.

Литиум

Се советува претпазливост во случај на администрација на производи кои содржат литиум поради покачување на серумските концентрации на литиум што резултира со знаци на токсичност од литиум (тремор, конвулзии). Задршката на литиум е проследена со податок на можно бубрежно оштетување. Поради тоа, третманот со литиум треба да се стопира или комплетно прекине пред администрирањето на метронидазол. Плазматските концентрации на литиум, креатинин и електролити треба да се мониторираат кај пациенти кои се на третман со литиум додека примаат метронидазол.

Барбитурати

Истовремена администрација медицински производи кои содржат барбитурати (хексобарбитал или фенobarбитал) индуцираат намалување на ефикасноста на метронидазол преку скратување на елиминациониот полуживот на околу 3 часа.

Фенитоин

Метронидазол го инхибира метаболизмот на истовремено администрираниот фенитоин при што плазматските концентрации на фенитоин се покачени. Истовремено, фенитоин ја намалува ефикасноста на метронидазол.

Циметидин

Во одделни случаи, медицинските производи кои содржат циметидин може да ја влошат елиминацијата на метронидазол со покачување на нивоата на метронидазол во крвта.

Флуороурацил

Метронидазол го намалува клиренсот на 5-флуороурацил и може поради тоа да резултира со покачување во токсичноста на истиот (5-флуороурацил).

Циклоспорин

Пациентите кои примаат циклоспорин се во зголемен ризик од покачени нивоа на циклоспорин (при истовремена администрација на метронидазол). Серумските нивоа на циклоспорин и креатинин треба внимателно да се мониторираат кога е потребна ко-администрација.

Бусулфан

Плазматските нивоа на бусулфан може да бидат покачени при истовремена администрација на метронидазол, што може да доведе до тешка токсичност од бусулфан.

Карбамазепин

Метронидазол го инхибира метаболизмот на карбамазепин што доведува до покачување на плазматските концентрации на карбамазепинот.



Такролимус

Истовремена администрација на метронидазол кај пациенти кои примаат соодветна доза на такролимус, резултира со покачување на плазматските нивоа на такролимус кои мора често да се контролираат како и бубрежната функција, особено на почетокот и на крајот од третманот со метронидазол.

Амјодарон

Пријавени се пролонгирање на QT-интервалот и torsade de pointes кога метронидазол и амјодарон се администрираат истовремено. Се препорачуваат редовни контроли на ЕКГ-то. Амбулантните пациенти се советуваат да ги консултираат нивните лекари во случај на постоење на симптоми на torsade de pointes какот што се поспаност, палпитации и синкопа.

Перорални контрацептиви

Во исклучителни случаи, некои антибиотици може да ја намалат ефикасноста на пероралните контрацептиви преку инхибиција на бактериска хидролиза на стероидните коњугати и затоа, да доведат до намалување на превземањето на некоњугираните стероиди во жолчката. Овие исклучителни интеракции може да се јават кај жени со голем степен на излачување на стероидните коњугати преку жолчката.

Микофенолат мофетил

Супстанции, како што се антибиотиците, кои може да влијаат на интестиналната флора може да ја намалат пероралната биорасположивост на микофенолните киселини. Се советува внимателно мониторирање за намалувањето на имunosупресивните ефекти на микофенолните киселини кога истовремено се администрираат антиинфективни лекови.

Други антибиотици

Пријавен е умерен синергистички одговор на метронидазол кон антибиотците како што се: тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, ацилуреидо-пеницилините и рифампицин.

Налидиксинската киселина и метронидазол покажуваат јасно синергистичко влијание.

Не се пријавени антагонистички ефекти. Во студии на животни (50% ефективна доза), не можело да се детектира антагонизам на метронидазол и новобиоцин, цефалексин, хлорамфеникол, рифампицин, налидиксинска киселина и котримоксазол.

Лабораториски тестови

Метронидазол може да интерферира со одредени типови на одредувања на серумските биохемиски вредности, како што е GOT, што резултира со намалени вредности.

Не се пријавени интерференции во лабораториските тестови (in vitro) во случај на истовремена администрација на метронидазол и ампицилин, стрептомицин, гентамицин или фусидинска киселина.

Есеите за одредување на AST, ALT, LDH, триглицериди, и глукоза може да дадат ниски вредности кај пациенти кои биле на третман со метронидазол, во зависност од методот кој е применет.

4. 6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Иако нема потврдени докази за ембриотоксичност или фетотоксичност, Metronidazole Fresenius треба да се користи само во тек на првиот триместар од бременоста во случаи на тешки витално-загрозувачки инфекции. Во тек на вториот и третиот триместар од бременоста, Metronidazole Fresenius треба да се користи само по внимателна евалуација на односот корист/ризик.

Доење

Доењето треба да се прекине или да се прекине третманот со метронидазол.

4. 7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Метронидазол може да влијае врз реакциите на тој начин што способноста за управување возила или ракување со машини може да е нарушена. Овие потенцијални ефекти како поспаност, малаксалост, конфузија, халуцинации, конвулзии или транзиторни визуелни пореметувања се зголемени на почетокот од третманот и при внес на алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Сериозните несакани дејства ретко се јавуваат при стандардните препорачани режими, особено при високи дози. Клиничките доктори кои спроведуваат континуирана терапија за намалување на



хроничните услови во периоди кои се подолги од препорачаните, се советуваат да ги имаат во предвид можната терапевтска корист наспроти ризикот од периферна невропатија.
Најчестите несакани ефекти се гадење, пореметување на вкусот, и ризикот од развој на невропатии во случаи на долготраен третман. Честотата, типот и тежината на несаканите реакции кај децата се исти како и кај возрасните.
Несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста во следниве категории: $\geq 1/10$ (многу често); помеѓу $\geq 1/100$ и $< 1/10$ (често), помеѓу $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ (не толку често), ретко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$, многу ретко $< 1/10000$ и непознато (не може да се утврди од достапните податоци).

Инфекции и инфестации

Ретки: Суперинфекција со *Candida* во гениталната област

Крв и пореметување на лимфниот систем

Не толку чести: Леукопенија и гранулоцитопенија, тромбоцитопенија

Многу ретки: Агранулоцитоза, апластична анемија (во изолирани случаи)

Се советува одредување на крвната слика во случај на пролонгирана администрација

Пореметување на имуниот систем

Не толку чести: Лесни до умерено јаки реакции на пречувствителност како што се чешање, уртикарија, еритема мултиформе, ангиоедем и треска од лекот

Многу ретки: Тешки акутни системски реакции на пречувствителност: анафилактични реакции до анафилактичен шок во екстремни случаи

Непознато: Stevens - Johnson синдром, токсична епидермална некролиза

Метаболизам и пореметување во исхраната

Непознато: Анорексија

Психијатриски пореметувања

Не толку чести: Психички пореметувања, вклучувајќи халуцинации, агитација, депресија

Пореметување на нервниот систем

Не толку чести: Главоболка, вртоглавица, поспаност, несоница.

При интензивна и/или пролонгирана терапија со метронидазол, пријавени се периферна сензорна невропатија (на пр. неосетливост, болка, боцкање во екстремитетите) како и транзиторни епилептиформни напади. Во најголем број од случаите невропатијата исчезнала по прекин на третманот или со намалување на дозата од лекот.

Многу ретко: Асептичен менингитис, енцефалопатија (на пр. конфузија, треска, главоболка, парализа, осетливост кон светло, визуелни пореметувања, пореметувања во движењето, стегнатост во вратот) и субакутен церебеларен синдром (на пр. атаксија, дизартрија, влошување на гихтот, нистагмус и тремор) кој најчесто се повлекува по намалување на дозата или прекин на лекот (види дел 4.4).

Пореметување во видот

Не толку чести: Визуелни пореметувања, диплопија, миопија

Непознато: Окуломоторен спазам, оптичка невропатија

Гастроинтестинални пореметувања

Не толку чести: Гадење, повраќање, пролив, глоситис, стоматитис, горчливо подригнување, метален вкус, гастроинтестинални пореметувања, обложен јазик.

Многу ретки: тешка и перзистирачка дијареја во тек или по терапијата која може да е предизвикана од псевдомембранозен ентероколитис (во најголем број на случаи од *Clostridium difficile*) која може да биде витално загрозувачка (види дел 4.4).

Непознато: Панкреатитис кој се повлекува по прекин на лекот.

Хепатобилијарни пореметувања

Не толку чести: Хепатални пореметувања на пр. покачени трансаминази и билирубин во серумот.

Многу ретки: Холестатски хепатитис, жолтица која се повлекува по прекин на терапијата.

Мускулоскелетни, пореметување на сврзното ткиво

Не толку чести: Мијалгија, артралгија



Бубрежни и уринарни оштетувања

Не толку чести: Потемнување на урината (поради метаболитот на метронидазол)
Ретки: Дизурија, циститис, инконтиненција на урината.

Опти пореметувања и состојба на местото на администрација

Чести: Флебитис до тромбофлебитис.
Не толку чести: Сензации на слабост.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Ризикот од предозирање може да се исклучи во случај на правилна интравенска инфузија и кога се применува во согласност со препорачаните дози. Ако е потребно, Metronidazole Fresenius може ефикасно да се елиминира со хемодијализа.

Во случај на несакани реакции, треба да се направи брза евалуација на односот корист/ризик за продолжување на терапијата. Ако е потребно, третманот со метронидазол треба да се прекине. Терапијата може да продолжи со користење на друг соодветен антибиотик / хемотерапевтик.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: Други антибиотици – деривати на имидазоли.

АТСкод: J01X D01.

Метронидазол припаѓа во групата на нитроимидазоли.

Механизам на дејство

Метронидазол самиот по себе е неефикасен кон микроорганизмите. Тој претставува стабилна почетна состојка која е способна да навлезе, од која, под анаеробни услови, микробијалните пируват-феродоксин оксидоредуктазите создаваат нитрозо-радикали со оксидација на феродоксинот и флаводеоксинот, кои потоа ја напаѓаат ДНК-то. Нитрозо-радикалите создаваат додатоци кои се врзуваат базните парови во ДНК-то, што доведува до раскинување на синцирите на ДНК и следствено до клеточна смрт.

Корелација помеѓу фармакокинетиката и фармакодинамските ефекти

Ефикасноста главно зависи од односот на максималните серумски концентрации (C_{max}) до минималните инхибиторни концентрации (MIC) на патогените.

Механизам(и) на резистенција

Механизмот на резистенција на анаеробните бактерии наспроти метронидазолот, досега е само делумно проучен:

- Соеви на *Bacteroides* кои се резистентни кон метронидазол имаат резистентни детерминанти кои ги енкодираат нитроимидазолските редуктази кои ги претвораат нитроимидазолите до аминокимидазоли. Ова доведува до инхибиција на создавање на нитрозо-радикалите кои се одговорни за неговиот антибактериски ефект.
- Резистенцијата на *Helicobacter pylori* кон метронидазол се поврзува со мутациите во NADPH нитроредуктазниот ген за енкодирање. Овие мутации доведуваат до размена на аминокиселини а со тоа и до губење на функцијата на ензимот. Со ова се прекинува чекорот за активирање од метронидазол до реактивен нитрозо-радикал.

Постои севкупна вкрстена резистенција помеѓу метронидазол и другите деривати на нитроимидазоли (тинидазол, орнидазол, ниморазол).

Ограничувачки вредности

Тестирањето на метронидазол се изведува со користење на метод на стандардни серии со разредување. Следните минимални инхибиторни концентрации се одредени за осетливи и резистентни патогени:

EUCAST (Европски Комитет за Тестирање на Осетливоста на Микроорганизмите) напатствија

Организам	Осетлив	Резистентен
Gram-positive анаероби	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l



Преваленца на стекната резистенција во Германија

Преваленцата на стекната резистенција на индивидуални специеси може различно да варира во однос на локацијата и времето. Од оваа причина, потребна е локална информација за ситуацијата со резистенцијата, посебно за адекватен третман на тешки инфекции. Ако ефикасноста на метронидазол е сомнителна поради ситуацијата со локалната резистенција, од експертите треба да се добие совет за соодветна терапија.

Особено во случај на сериозни инфекции или при третман на не-респондери, целта треба да биде микробиолошка дијагноза со идентификација на патогенот и неговата осетливост кон метронидазол.

Преваленца на стекната резистенција во Германија врз основ на податоци кои се добиени од националните проекти и студии за мониторирање на резистенцијата во последните 5 години:

Најчести осетливи специеси
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^α
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Други микроорганизми
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]
Специеси кај кои стекнатата резистенција може да е проблем
Аеробни Gram-негативни микроорганизми
<i>Helicobacter pylori</i>
Не толку постојано резистентни организми
Сите аеробни бактерии
Gram-позитивни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-негативни микроорганизми
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

[°] Во време на публикување на табелите не се достапни други податоци. Врз основ на податоците од главната литература, стандардните референтни работи и терапевтските препораки, осетливоста е претпоставена.

^αСамо во случаи на алергија кон пеницилин

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Metronidazole Fresenius се администрира преку интравенска инфузија. Биорасположивоста е 100%.

По вообичаеното интравенско дозирање метронидазол постигнува плазматски концентрации помеѓу 10 µg/ml и 30 µg/ml. Овие концентрации се доволни за антимикробниот ефект на лекот.

По интравенска инфузија на 600 mg метронидазол во тек на 20 минути, се постигнуваат серумски концентрации од околу 35.2 µg/ml по 1 час, 33.9 µg/ml по 4 часа и 23.7 µg/ml по 8 часа.

Во човечкиот организам се формираат различни метаболити. Главните метаболити се 1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole ("хидрокси" метаболитот) и 2-methyl-5-nitroimidazole-1-acetic acid ("киселинскиот" метаболит).

Метронидазол е врзан за плазматските протеини 10-20%. Елиминациониот полуживот на метронидазол е околу 8 часа. Волуменот на дистрибуција е околу 36 l.

Околу 80% од метронидазолот се излачува преку урината. Непроменетиот метронидазол е помалку од 10%. Мали количини од околу 6% се елиминираат преку црниот дроб. Елиминацијата е само лесно



пролонгирана кај пациентите со пореметување на бубрежната функција. Елиминацијата може да биде пролонгирана кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција. Полуживотот може да биде пролонгиран кај пациенти со тешка црнодробна инсуфициенција (до 30 часа).

5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Акутна токсичност

Акутната токсичност е одредувана кај глувци по 2 начина на администрација. Пероралната LD₅₀ на метронидазол надминува 3800 mg/kg телесна тежина. Интраперитонеалната LD₅₀ на метронидазол надминува 3950 mg/kg телесна тежина. Според ова, акутната токсичност е ниска.

Интравенската LD₅₀ надминува 1200 - 1500 mg/kg телесна тежина.

Хронична/Суб-хронична токсичност

Студиите на хронична токсичност на стаорци во тек на 26 - 80 недели не покажале било какви несакани ефекти. По дневни дози од околу 300 до 600 mg/kg телесна тежина се пријавени дистрофија на тестисите и атрофија на простатата. Токсичните ефекти кај кучињата по дневна доза од 75 mg/kg телесна тежина биле атаксија и тремор. Во студии на мајмуни по дневна доза од 45, 100 или 225 mg/kg телесна тежина во тек на една година, можело да се забележи дозно-зависно покачување во клеточната дегенерација на хепатоцитите.

Дневната доза од 18 mg/kg телесна тежина се смета за најниска токсична доза кај луѓето по континуирана перорална администрација во тек на 8 недели. Ретките несакани ефекти се холестатска хепатоза и периферна невропатија.

Генотоксичност и канцерогеност

Студии на различни глодари покажале низок канцероген потенцијал на метронидазол.

Иако follow-up студиите кај луѓето не покажале податок за зголемен канцероген ризик по администрација на метронидазол, постои теоретски ризик предизвикан од редуцираниот метаболит кој се создава од интестиналната флора и е откриен во многу мали количини во урината.

Метронидазол покажува мутагена активност во неколку студии кај бактерии кои користат различни системи на активација. Понатаму, *in vitro* и *in vivo* студиите не успеале да покажат потенцијал за генетско оштетување.

Зголемениот број на хромозомски аберации е забележан во лимфоцитите на пациентите кои примале терапија со метронидазол подолг временски период.

Студии на репродуктивна токсичност

Нема потврда за тератогени ефекти или други фетотоксични ефекти кога метронидазол бил администриран во дневна доза од 200 mg/kg телесна тежина на стаорци или во дневни дози од 150 mg/kg телесна тежина на зајаци.

Метронидазол добро се дистрибуира во сите телесни ткива и лесно ја минува плацентата. Метронидазол исто така се дистрибуира во млекото во концентрации над 50% од серумските концентрации на лекот во истото време.

Безбедноста од третманот со метронидазол во тек на бременоста не е потврдена во целост. Особено за употребата на лекот во првиот триместар достапните податоци се контраверзни.

Податоците од некои студии сугерираат дека метронидазол е поврзан со нарушување во степенот на абортуси. Досега, ризикот од можни доцни симптоми кои вклучуваат канцероген ризик не е во потполност утврден.

Во случај на не-лимитирана употреба на имидазоли од страна на мајката, постои канцероген или тератоген ризик за фетусот или доенчето. Сеуште не е достапна потврда за ембриотоксичност или фетотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ



6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Натриум хлорид,
динатриум фосфат, 12 H₂O
монокхидрат на лимонска киселина,
вода за инјекции.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Овој медицински производ не смее да се комбинира со други раствори за парентерална употреба освен оние споменати во секција 6.6.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

3 години

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува заштитено од светлина.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

100 ml безбојни стаклени вијали (тип II стакло) со халобутил гумен затворач и полиетиленско капаче (KabiPac).

Пакување 1 стаклено шише x 100ml раствор за инфузија

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Metronidazole Fresenius може да се администрира преку интравенска инфузија комбинирана со физиолошки раствор на натриум хлорид, раствор на гликоза / физиолошки раствор, 5% раствор на гликоза, раствор на калиум хлорид (20 mmol, 40 mmol) и Ringer-ов раствор.

Да се користи само ако растворот е бистар и ако контејнерот не е оштетен..

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Фриедберг, Германија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2015

