

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

Метронидазол и.в. Браун / Metronidazol i.v. Braun
(раствор за инфузија 5 mg/ml)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 5mg метронидазол
100 ml раствор содржи 500mg метронидазол

Експципиенси:

1ml раствор содржи
Натриум хлорид 7,4mg
Динатриум фосфат додекахидрат 1,5mg

Електролитен состав (за 100 ml):

Натриум 14 mmol
Хлориди 13 mmol

За сите експципиенси види поглавје 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инфузија
Бистар, безбоен или слабо жолтеникав воден раствор

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1 Терапевтски индикации**

Третман и профилакса на инфекции кои се предизвикани или може да бидат предизвикани од анаеробни бактерии.

Третманот е ефикасен во случаи на:

- инфекции на централниот нервен систем. (пр. апсцес на мозокот, менингитис),
- инфекции на респираторниот систем (на пр. некротизирачка пневмонија, аспирациона пневмонија, апсцес на белите дробови),
- ендокардитис,
- инфекции на гастроинтестиналниот тракт и абдоминалниот регион, на пр. перитонитис, апсцес на хепарот, постоперативни инфекции по операција на дебелото црево и ректумот, гнојни процеси во абдоминалната и пелвичната шуплина,
- гинеколошки инфекции (на пр. ендометритис, по хистеректомија или царски рез, породилна треска, септичен абортус),
- инфекции на пределот на уво, нос и грло и заби, уста и вилица (на пр. Plaut-Vincent-ангина),
- инфекции на коски и зглобови (на пр. остеомиелитис),
- гасна гангрена,
- септикемија со тромбофлебитис.



Профилактичката употреба е секогаш индицирана пред операции со висок ризик од анаеробни инфекции (гинеколошки и интраабдоминални операции).

Националните и интернационалните препораки во однос на правилната употреба на антимикробните агенси треба да бидат дадени во упатството за употреба на метронидазол.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето се прилагодува зависно од индивидуалниот одговор на пациентот кон терапијата, според возраст и телесна тежина и согласно со типот и тежината на болеста.

Треба да се следат следните препораки за дозирање:

Возрасни и адолесценти:

Првиот ден од терапијата, на секои 6-8 часа се дава по 500mg метронидазол (што одговара на 100ml Метронидазол и.в. Браун), до максимум 2,0 g дневно.

Вториот ден и наредните денови, се дава на секои 12 часа по 500 mg метронидазол, односно 1,0g метронидазол дневно. Освен во посебни случаи, дозата на одржување може да се зголеми до 1,5g дневно.

За предоперативна профилакса од инфекции, треба да се даде единствена доза од 0,5–1,0 (максимум 2,0g) метронидазол, непосредно пред почетокот на операцијата.

Деца под 12 години:

На секои 8 часа се дава по 7-10mg метронидазол на kg телесна тежина, што одговара на дневна доза од 20-30mg метронидазол на kg телесна тежина.

Времетраење на терапијата:

Вообичаено терапијата трае 5 до 7 дена. (Види поглавје 4.4)

Начин на употреба

Интравенска употреба.

Содржината на едно шише треба да се дава полека со интравенска инфузија, односно максимум 100ml, за не помалку од 20 минути, најчесто во времетраење повеќе од еден час.

Метронидазол и.в. Браун, може исто така да се разреди пред администрацијата, со додавање на лекот кон и.в. раствор како што е 0,9 % натриум хлорид или 5 % раствор на глукоза.

Истовремено препишаните антибиотици се администрираат посебно.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон метронидазолот или други нитроимидазолни деривати или на некој од ексципиентите.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

При постоење на тешко оштетување на хепарот, нарушена хематопоеза (на пр. гранулоцитопенија) или болести на централниот или периферниот нервен систем, Метронидазол и.в. Браун треба да се даде само доколку се очекува користа јасно да преовладее над потенцијалниот ризик.



Во случај на тешки хиперсензитивни реакции (на пр. анафилактичен шок), терапијата со Метронидазол и.в. Браун, мора веднаш да се прекине и да се воспостави итен третман од страна на професионални здравствени работници.

Тешка перзистентна дијареја која се јавува за време на третманот или во тек на неделите што следуваат може да доведе до псевдомембранозен ентероколитис (во повеќето случаи предизвикан од *Clostridium difficile*), види поглавје 4.8. Ова интестинално заболување, предизвикано од антибиотската терапија, може да биде животозагрозувачко и бара итно давање на соодветен третман. Антиперисталтички медицински производи не смеат да се дадат.

Терапијата со метронидазол или лекови кои содржат други нитроимидазоли не треба да трае повеќе од 10 дена. Само во специфично одбрани случаи и ако дефинитивно има потреба, третманот може да продолжи, проследен со соодветен клинички и лабораториски мониторинг. Повторената терапија треба да се ограничи колку што е тоа возможно, само на специфични одбрани случаи. Овие случаи мора строго да се набљудуваат, бидејќи веројатноста метронидазолот да предизвика мутагена активност не може со сигурност да се исклучи, и бидејќи во експерименти со животни забележан е пораст на инциденцата на одредени тумори.

Продолжената терапија со метронидазол може да се поврзе со депресија на коскената срцевина, што доведува до нарушување на хематопоезата. За манифестациите види во поглавје 4.8. Бројот на крвните клетки треба внимателно да се следи во тек на продолжената терапија.

Овој медицински производ содржи 14 mmol (или 322mg) натриум на 100ml.

Влијание на лабораториските тестови

Метронидазолот интерферира со спектрофотометриското определување на SGOT што резултира со намалени вредности.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Алкохол

Во тек на терапијата со метронидазол не смее да се консумира *алкохол*, бидејќи лекот поседува дисулфирамско дејство. Истовремена примена на метронидазол и *дисулфирам* може да предизвика акутна психоза или конфузна состојба. Метронидазолот не треба да се аплицира кај пациенти кои во последните две недели примале дисулфирам.

Дисулфирам

Симултана администрација на дисулфирам може да доведе до конфузија или дури до психотични реакции. Комбинацијата на двата агенса мора да се избегнува.

Кумарински деривати

Истовремена терапија со метронидазолот може да го потенцира антикоагулантниот ефект на овие лекови и да го зголеми ризикот од крварење како последица од намалената хепатална деградација. Може да биде потребно прилагодување на дозата на антикоагулансот.

Литиум

Треба да се внимава кога метронидазолот се администрира симултано со литиумови соли, бидејќи е забележано дека терапијата со метронидазол ги зголемува серумските концентрации на литиум. Постои зголемен ризик од нарушување на реналната функција.



Фенитоин

Метронидазолот го инхибира метаболизмот на истовремено администрираниот фенитоин, односно плазматската концентрација на фенитоинот е зголемена. Од друга страна, ефикасноста на метронидазолот е редуцирана кога фенитоинот е администриран истовремено.

Барбитурати

Фенобарбиталот може да го зголеми хепаталниот метаболизам на метронидазолот, редуцирајќи го неговиот плазматски полуживот на 3 часа.

Флуороурацил

Метронидазолот го инхибира метаболизмот на истовремено администрираниот флуороурацил, односно плазматската концентрација на флуороурацилот е зголемена.

Циметидин

Во изолирани случаи, истовремено администрираниот циметидин може да ја намали елиминацијата на метронидазолот и последователно да доведе до зголемена концентрација на метронидазол во серумот.

Карбамазепин

Метронидазолот може да го инхибира метаболизмот на карбамазепинот и како последица да ги покачи плазматските концентрации.

Циклоспорин

За време на симултана терапија со циклоспорин и метронидазол постои ризик за зголемени серумски концентрации на циклоспоринот. Потребна е честа контрола на циклоспоринот и креатининот.

Контрацептивни лекови

Во исклучителни случаи, некои антибиотици можат да го намалат ефектот на контрацептивните таблети со интерферирање со бактериската хидролиза на стероидните коњугати во цревата и со тоа ја намалуваат реасорпцијата на некоњугираните стероиди. Според тоа, плазматските нивоа на активните стероиди се намалуваат. Оваа невообичаена интеракција може да се појави кај жени со висока екскреција на стероидни коњугати преку жолчката. Биле пријавени околу 60 бремености кај жени во Англија кои примале контрацептивни таблети и истовремено земале антибиотици, како ампицилин, амоксицилин и тетрациклини. Постојат негативни студии за триметоприм-сулфонамид, рокситромицин и кларитромицин, но со многу малку податоци.

4.6 Бременост и доење*Бременост*

И покрај тоа што не постојат сигурни документиран податоци за тератогеното дејство на метронидазол кај луѓето, се препорачува негово избегнување во тек на бременост, особено во првите 3 месеци.

За време на првото тромесечие, Метронидазол и.в. Браун, треба да се употреби само за третирање на тешки животозагрозувачки инфекции.

Лактација

Со оглед на тоа дека метронидазолот се лачи во мајчиното млеко, доењето треба да се прекине за време на терапијата. Исто така, после завршувањето на терапијата со метронидазол доењето не би требало да се воспостави уште 2 до 3 дена, поради продолжениот полуживот на метронидазолот.



4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Дури и кога се употребува според упатствата, метронидазолот може да предизвика намалена реактивност до тој степен што влијае на способноста за возење и ракување со машини. Ова е изразено во повисок степен на почетокот на третманот или кога е во комбинација со алкохол.

4.8 Несакани реакции

Несаканите реакции се воглавно поврзани со пролонгирана употреба или високи дози.

Во ова поглавје за опишување на честотата на несаканите реакции се употребени следните термини:

Многи често: $\geq 1/10$

Често: $\geq 1/100, < 1/10$

Помалку често: $\geq 1/1000, < 1/100$

Ретко: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Многу ретко: $\geq 1/100000$, вклучувајќи изолирани пријави

Непознато: (нема проценка од достапни податоци)

Инфекции и инфестации

Ретко: Генитални суперинфекции со *Кандида*.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку често: За време на терапијата со метронидазол, намалувања на бројот на леукоцитите и тромбоцитите (леукопенија, гранулоцитопенија и тромбоцитопенија).

Непознато: Агранулоцитоза, апластична анемија.

За време на продолжена терапија задолжителна е редовна контрола на бројот на крвните клетки.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Помалку често: Благ и умерени хиперсензитивни реакции, на пр. пруритус, уртикарија, мултиформен еритем, ангиоедем и покачена телесна температура од лекот.

Многу ретко: Тешки акутни системски хиперсензитивни реакции: анафилакса, дури до анафилактичен шок.

Непознато: Воспаление на очите (Стивенс-Џонсонов синдром).

Двете последни реакции бараат итна терапевска интервенција види поглавје 4.4).

Психијатриски нарушувања

Помалку често: Состојби на конфузија, иритабилност, депресија.

Нарушувања на нервниот систем

Помалку често: Главоболка, вртоглавица, поспаност или несоница, атаксија, напади, периферна невропатија манифестирана како парестезија, болка, наежување, пецкање во екстремитетите.

Ако се појават напади или знаци на периферна невропатија, докторот треба веднаш да се информира.

Нарушувања на очите

Помалку често: Пореметен вид, диплопија, миопија.

Непознато: Окулогична криза.



Гастроинтестинални нарушувања

Помалку често: Гадење, повраќање, дијареја, глоситис и стоматитис, подригнување со горчлив вкус, епигастричен притисок, мачнина, губење на апетит, метален вкус, обложен јазик.

Многу ретко: Тешка упорна дијареја, за време и по терапијата, веројатно предизвикана од псевдомембранозен колитис (види поглавје 4.4).

Непознато: Панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку често: Покачени серумски нивоа на трансаминази и билирубин.

Мускулоскелетни и нарушувања на сврзно и коскено ткиво

Помалку често: Артралгија, миалгија.

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку често: Темно обоена урина (поради метаболит на метронидазол).

Многу ретко: Дисурија, циститис и уринарна инконтиненција.

Опити нарушувања и состојби на местото на администрација

Често: Иритација на вени (дури до тромбофлебитис) по интравенска администрација.

Ретко: Состојби на слабост.

4.9 Предозирање

Симптоми

Како знаци и симптоми на предозирање може да се појават несаканите реакции кои се опишани во поглавје 4.8.

Итен третман, антидоти

Нема специфичен третман или антидоти кои може да се применат во случај на големо предозирање со метронидазол. Доколку е потребно, метронидазолот може ефикасно да се елиминира со хемодијализа.

6. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група:

Антиинфективни лекови за системска употреба, деривати на имидазол

АТС код: J01X D01

Метронидазолот спаѓа во групата на нитроимидазоли. Во присуство на осетливи протозои и исклучиво анаеробни бактерии се редуцира до ацетамид и N-(2'-хидроксиетил)-оксамидна киселина. Интеракцијата со ДНК води до инхибиција на синтезата на нуклеинските киселини во микроорганизмот кој е зафатен, доведувајќи до уништување на патогеноста. Антибактерискиот спектар вклучува и анаеробни грам-негативни бактерии и грам-позитивни спорогени бактерии, исто како и анаеробни грам-позитивни коки, некои факултативни анаероби и некои протозои. Метронидазолот успешно се употребува во терапија на трихомонијаза, амебијаза и цардијаза. Тој се покажал и како многу ефикасно средство при разни анаеробни инфекции, некротични пнеумонии и акутен улцеративен гингивитис. Метронидазолот се применува во профилакса на инфекции кај многу хируршки зафати, како што се на пример анаеробните инфекции после колоректални операции и хистеректомија.



Листа на осетливи и резистентни организми

Чести осетливи видови
Грам-позитивни аероби
<i>Actinomyces israeli</i> °
Анаероби
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Clostridium perfringens</i> ° ^Δ
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Peptococcus 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>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> °

Видови за кои стекнатата резистенција може да биде проблем
Грам-негативни аероби
<i>Helicobacter pylori</i>

Наследно резистентни организми
Сите аероби и факултативни анаероби

° Во време на публикација на овие табели, не биле достапни најновите податоци.

^Δ Се употребува само кај пациенти алергични на пеницилин.

Механизми на резистенција на метронидазол

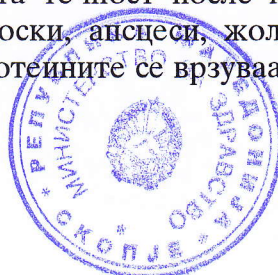
Механизмите на резистенција на метронидазолот сеуште не се разјаснети.

Кај *H.pylori* *rdxA* и *frxA* гените кодираат редуктази кои се потребни за активација на метронидазолот и инактивацијата на овие гени резултира со резистенција на метронидазолот.

Друг механизам на резистенција кај *B.fragilis* се смета дека се базира на нитроимидазол редуктаза која е кодирана со нивни гени. Студиите кои ги истражуваат доказите за индукцијата на резистенцијата на метронидазол во видови од *B.fragilis* со или без нивни гени покажуваат дека резистенцијата на метронидазол не може да се селектира само за нив-позитивните видови, туку и за нив-негативните видови, сугерирајќи дека освен нивните гени се инволвирани и други механизми.

5.2 Фармакокинетски својства

Метронидазолот се дистрибуира низ целиот организам. Овој лек брзо ја поминува плацентарната бариера и навлегува во цереброспиналната течност после перорална и интравенска апликација, а добро се дистрибуира и во коски, апсцеси, жолчка, млеко, пљунка, семена течност и бронхијален мукус. За плазма-протеините се врзуваат 10-20% од



лекот.

Метронидазолот се метаболизира воглавно во хепарот. Главни метаболни промени се оксидација на бочниот ланец и коњугација. Основни оксидативни метаболни продукти се 1(2-хидроксиетил)-2-хидроксиметил-5-нитро имидазол (хидрокс метаболит со 30% антибактериска активност од метронидазолот, кој е детектиран во плазма и урина, сам или како глукуронид) и 2-метил-5-нитроимидазол-1-оцетна киселина (кисел метаболит без антибактериско дејство, кој не е детектиран во плазма, но се излачува во урина).

Полувремето на елиминација на метронидазолот од плазма на човек изнесува околу 8 часа, додека елиминацијата на неговите хидрокс метаболити трае нешто подолго. Кај недоносени и пациенти со хепатални заболувања полувремето на елиминација е нешто подолго. При ренална инсуфициенција, хидрокс метаболитите на метронидазол исчезнуваат од крвта многу бавно и полувремето на елиминација е значително подолго (7-10 часа).

Најголем дел од метронидазолот се екскретира преку урината, главно во облик на метаболити (околу 77%), а помал дел преку фецесот (околу 14%). Околу 80% од вкупната количина на метронидазол се детектира во урината во тек на 48 часа. Реналниот клиренс на овој лек изнесува 10 мл/мин/1.73м². Концентрацијата на метронидазол во билијарниот тракт (без опструкција) е слична со концентрацијата во серум. Лекот се концентрира во здраво жолчно кесе. Метронидазолот не врши индукција на ензимите за сопствена разградба или за разградба на другите лекови, ниту пак предизвикува толеранција. После примена на единечна доза на лекот кај пациенти со *оштетена бубрежна функција*, серумската концентрација не се разликува сигнификантно од концентрацијата во серум кај здрави луѓе.

Одложен клиренс на плазмата се очекува при тешки оштетувања на хепарот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

По повторена администрација на метронидазол преку 26-80 недели на стаорци, биле забележани тесикларна и простатна дистрофија само при високи дози. Кај кучиња, токсичните ефекти по повторена администрација се појавиле во форма на атаксија и тремор. При истражувања кај мајмуни се покажало дозозависно зголемување на хепатоцелуларна дегенерација по администрација преку една година.

Метронидазолот има мутаген ефект кај бактерии по нитроредукција. Методолошки валидни истражувања не даваат било какви наоди кои сугерираат на мутаген ефект на клетките на цицачи *in vitro* и *in vivo*. Испитувањата на лимфоцитите на пациенти третирани со метронидазол не даваат било какви релевантни наоди кои индицираат на ДНК оштетувачки ефекти.

Постојат наоди кои укажуваат на туморогени ефекти кај стаорци и глувци. Како забелешка, постои зголемен степен на белодробни тумори кај глувци по перорална администрација. Ова, сепак изгледа дека не се должи на генотоксичен механизам, бидејќи не е установен зголемен степен на мутација во различни органи, вклучително бели дробови, кај трансгенски глувци по високи дози на метронидазол.

Не се забележани тератогени или други ембриотоксични ефекти при истражувања со стаорци и зајаци.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид,
Динатриум фосфат додекахидрат,
Лимонска киселина,
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за испитување на компатибилноста, лекот не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење

Рок на траење на медицинскиот производ спакуван за продажба
3 години.

Рок на употреба по првото отворање на контактното пакување

Не е наведено. Неупотребената содржина мора да се фрли и да не се чува за понатамошна употреба.

Рок на употреба по реконституција на производот според упатствата

Од микробиолошка гледна точка, производот треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чување пред употребата се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2-8 °C, освен ако разредувањето е направено на место со контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин на чување

Шишето да се чува во надворешната амбалажа заштитено од светлина.

Условите на чување на разредениот медицински производ види ги во поглавје 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Производот е достапен во:

- стаклено шише запечатено со гумен затворац, содржина 100 ml
- шише од полиетилен со мала густина, содржина 100 ml

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи, односно отпадните материјали

Нема посебни мерки при отстранување.

Други инструкции при ракување:

Само за еднократна употреба. Да се фрли неупотребената содржина.

Производот може да се разреди во раствори за инфузија како 0,9% натриум хлорид или 5% раствор на глюкоза. При процедурите на разредување мора да се придржува кон вообичаената претпазливост за асептичност.



Растворот се употребува само доколку е бистар и контејнерот или неговиот затворац не покажуваат видливи знаци на оштетување.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛИ

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
D-34212 Melsungen, Германија

B.Braun Medical S.A.
Carretera de Terresa 121,
08191 Rubi(Barcelona), Шпанија

8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**DR. PANOVSKI**

Скупи 3 б.б., 1000 Скопје, Р.Македонија

9. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-9949/2 од 15.02.2004

10. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

23.08.1999 / 15.02.2004

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2009

