

## **ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ**

**ORVAGIL®/ОРВАЖИЛ®**

**400 mg**

**Филм обложена таблета**

*Назив,седиште и адреса на производителот на лекот:*

**Галеника а.д.Белград**

**„Батајнички друм,,бб 11 080 Белград,Р.Србија**

*Назив,седиште и адреса на носителот на одобрението за ставање во  
промет :*

**Галеника а.д. Претставништво, Скопје**

**Лермонтова бр.3/4-10 , 1000 Скопје,Р.Македонија**



# 1.ИМЕ НА ЛЕКОТ,ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ (INN)

**ORVAGIL®/ОРВАЖИЛ®**  
400 mg филм обложена таблета  
**INN: metronodazolum**

## 2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм обложена таблета содржи 400 mg метронидазол.  
(За листата на помошни супстанции да се види делот 6.1.)

## 3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Филм обложена таблета.

Округли,биконвексни со филм обложени таблети,со светлокафеава боја.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1.Терапевтски индикации

Метронидазол е индициран во профилакса и терапија на инфекции чии што утврдени и суспектни предизвикувачи се анаеробни бактерии.Ефикасен е против широк спектар на патогени микроорганизми, а особено бактерии од следните родови :*Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, анаеробни коки како и *Gardnerella vaginalis*.Исто така делува и на протозои :*Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* и *Balantidium coli*.  
Метронидазол е индициран кај возрасни и деца во следните случаи :

- Превенција на постоперативни инфекции чии што предизвикувачи се анаеробни бактерии, особено врсти од родот *Bacteroides* и анаеробни стрептококи ;
- Терапија на септикемија, бактериемија, перитонитис, апсцес на мозокот, некротизирачка пневмонија, остеомиелитис, пуерперална сепса, пелвичен апсцес, пелвичен целулитис и постоперативни инфекции на рани од кои се изоловани патогени анаеробни бактерии ;
- Урогенитална трихомонијаза кај жени(трихомонасен вагинитис) и мажи
- Бактериска вагиноза(исто така позната како неспецифичен вагинитис, анаеробна вагиноза или *Gardnerella*
- Сите форми на амeбијази(интестинална и екстраинтестинална форма, како и амeбијаза без симптоми,цистоносители)
- Цардијаза
- Со анаероби предизвикана улцерација на долните екстремитети и декубитни рани
- Акутен улцерозен гингивитис
- Акутни дентални инфекции(акутен перикоронитис и акутни апикални инфекции).

При употреба на метронидазол мора да се земат во предвид националните и меѓународните препораки за правилна употреба на антимикробните агенци.

### 4.2.Дозирање и начин на примена

Перорална употреба.

Лекот треба да се проголта со вода(да не се цвака).Се препорачува земање на таблетата со јадење или после јадење.

**Профилактика на анаеробни инфекции:** Лекот пред се се користи во склоп на абдоминална (особено колоректална) хирургија и при хируршки интервенции во гинекологијата.

**Возрасни:** 400 mg на 8 часа во тек на 24 часа непосредно пред операција, а потоа постоперативно, интравенски или ректално се додека пациентот не се оспособи за земање на таблети.

**Деца на возраст до 12 години:** 20-30 mg/kg како поединечна доза 1-2 часа пред оперативниот зафат.

**Новороденчиња во гестациона старост < 40 недели:** 10 mg/kg телесна тежина како поединечна доза пред операција.

**Анаеробни инфекции:** траењето на терапијата е обично 7 дена, но све зависи од процената на сериозноста на состојбата на пациентот на основа на клиничкиот и бактериолошки наод.

### Терапија на потврдени анаеробни инфекции

**Возрасни:** 800 mg во првата доза, а потоа 400 mg на 8 часа.

**Деца:**

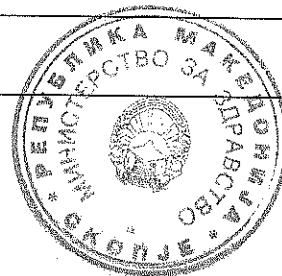
**Деца на возраст од 8 недели (од 2 месеци) до 12 години:** вообичаено се применува 20-30 mg/kg дневно како поединечна доза или поделено на 7,5 mg/kg на секои 8 часа. Дневната доза може да биде зголемена до 40 mg/kg што зависи од тежината на инфекцијата. Траењето на терапијата е обично 7 дена.

**Деца на возраст < 8 недели (до 2 месеца):** вообичаено се применува 15 mg/kg како поединечна доза или поделено на 7,5 mg/kg на секои 12 часа.

Кај новороденчиња од гестациона старост < 40 недели може да дојде до натрупување на метронидазол во тек на првата недела од животот, па со тоа се препорачува следење на концентрацијата на лекот во серумот по неколку дена од терапијата.

### Инфекции на протозоа и други инфекции

| Дозирање на метронидазол                                                                                                                                     |                      |                                                |                                                                                                                     |            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                                                                                                                              | Траење на терапијата | Возрасни и деца постари од 10 години           | Деца                                                                                                                |            |            |
|                                                                                                                                                              |                      |                                                | 7-10 години                                                                                                         | 3-7 години | 1-3 години |
| <b>Урогенитална трихомонијаза</b><br>Ако постои веројатност од појава на реинфекција кај возрасни лица, истовремено треба да се лекува и сексуалниот партнер | 7 дена или           | 2000 mg како поединечна доза или 200 mg 3x/ден | 40 mg како поединечна перорална доза или 15-30 mg/kg/ден поделено во 2-3 дози, но така да не поминува 2000 mg /доза |            |            |
|                                                                                                                                                              | 5-7 дена             | 400 mg 2x/ден                                  |                                                                                                                     |            |            |
|                                                                                                                                                              |                      |                                                |                                                                                                                     |            |            |



|                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                                 |                      |                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Бактериска вагиноза                                                                   | 5-7 дена или                                                                                                                                                     | 400 mg<br>2x/ден                |                      |                      |                      |
|                                                                                       | 1 ден                                                                                                                                                            | 2000 mg<br>како поединечна доза |                      |                      |                      |
| Амебијаза<br>(а) Инвазивно интестинално заболување кај чувствителни лица              | 5 дена                                                                                                                                                           | 800 mg<br>3x/ден                | 400 mg<br>3x/ден     | 200 mg<br>4x/ден     | 200 mg<br>3x/ден     |
| (б) Интестинално заболување кај помалку чувствителни лица и хроничен амебен хепатитис | 5-10 дена                                                                                                                                                        | 400 mg<br>3x/ден                | 200 mg<br>3x/ден     | 100 mg<br>4x/ден     | 100 mg<br>3x/ден     |
| (в) Амебен апсцес на прниот дроб и други екстраинтестинални форми на амебијаза        | 5 дена                                                                                                                                                           | 400 mg<br>3x/ден                | 200 mg<br>3x/ден     | 100 mg<br>4x/ден     | 100mg<br>3x/ден      |
| д) Амебијаза без симптоми, цистоносители                                              | 5-10 дена                                                                                                                                                        | 400-800 mg<br>3x/ден            | 200-400 mg<br>3x/ден | 100-200 mg<br>4x/ден | 100-200 mg<br>3x/ден |
|                                                                                       | Алтернативно, дозата може да се изрази и во mg/kg телесна тежина:<br>35-50 mg/kg/ден -поделено во 3 дози во тек на 5-10 дена,но така да не преминува 2400 mg/ден |                                 |                      |                      |                      |
|                                                                                       | 3 дена                                                                                                                                                           | 2000 mg                         | 1000 mg              | 600-800 mg           | 500mg                |

| Цардијаза                                                                                                  |              | Еднаш<br>дневно<br>или  | Еднаш<br>дневно | Еднаш<br>дневно | Еднаш<br>дневно |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                            | 5<br>дена    | 400 mg<br>3x/ден<br>или |                 |                 |                 |
|                                                                                                            | 7-10<br>дена | 500 mg<br>2x/ден        |                 |                 |                 |
| Алтернативно дозата може да се изрази и во mg/kg телесна тежина:<br>15-40 mg/kg/ден - поделено во 2-3 дози |              |                         |                 |                 |                 |

| Дозирање на метронидазол                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                                  |                  |                  |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                              | Траење на<br>терапијата | Возрасни<br>и деца<br>постари<br>од 10<br>години | Деца             |                  |                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                  | 7-10<br>години   | 3-7<br>години    | 1-3<br>години   |
| Акутен<br>улцерозен<br>гингивитис                                                                                                                                                                                                                                            | 3 дена                  | 200 mg<br>3x/ден                                 | 100 mg<br>3x/ден | 100 mg<br>2x/ден | 50 mg<br>3x/ден |
| Акутни<br>дентални<br>инфекции                                                                                                                                                                                                                                               | 3-7 дена                | 200 mg<br>3x/ден                                 |                  |                  |                 |
| Улцерации<br>на нозете и<br>декубитални<br>рани                                                                                                                                                                                                                              | 7 дена                  | 400 mg<br>3x/ден                                 |                  |                  |                 |
| <p>*Деца и новороденчиња со телесна тежина &lt;10 kg треба да добиваат пропорционално ниска доза на лекот.</p> <p>*Постари лица добро го поднесуваат метронидазолот но фармакокинетичките студии покажале дека треба да се биде внимателен кај примена на високи дози на</p> |                         |                                                  |                  |                  |                 |

лек во оваа старосна група.

**\*Ерадикација на *Helicobacter pylori* кај педијатриски пациенти**

Како дел на комбинирана терапија метронидазолот се применува во доза од 20 mg/kg/ден но така да не премине 500 mg 2x/ден во тек на 7-14 дена. Секако при започнување на терапијата треба да се придржуваме за званичните водичи и протоколи.

Со оглед дека прецизното дозирање кај деца и новороденчиња не може да се постигне со овој фармацевтски облик и јачина на лекот (250mg или 400mg) потребно е да се користи достапен лек со соодветна јачина и фармацевтски облик.

**4.3. Контраиндикации**

Преосетливост на метронидазол, други деривати на нитроимидазол или на било која помошна супстанција во лекот.

**4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот**

Редовно клиничко и лабораториско следење се препорачува (особено број на леукоцити) ако е неопходно да се применува **Orvagil® / Орважил®** подолго од 10 дена. Може да дојде до несакани реакции во вид на леукопенија, периферна и централна неуропатија со појава на парестезија, атаксија, зашеметеност, конвулзија.

Внимание е протечно кај пациенти со акутни и хронични тешки облици на болести на периферниот и централниот нервен систем бидејќи постои ризик од влошување на невролошките симптоми.

Постои можност после ерадикација на *Trichomonas vaginalis* да може да перзистира гонококна инфекција.

Полувремето на елиминација на метронидазол останува непроменето кај инсуфициенција на бубрезите. Во тој случај не е неопходна редукција на дозата на метронидазол. Меѓутоа кај овие пациенти доаѓа до задржување на метаболити на метронидазол. Клиничкото значење на оваа појава за сега не е познато.

Кај пациенти на хемодијализа метронидазолот и неговите метаболити ефикасно се отстрануваат за време на дијализата која трае 8 часа. Метронидазолот поради тоа треба повторно да се применува веднаш после дијализа.

Не е неопходно да се модифицира дозата на лекот **Orvagil® / Орважил®** кај пациенти со бубрежна инсуфициенција кои се на интермитентна перитонеална дијализа или континуирана амбулантна перитонеална дијализа.

Метронидазол во главно се метаболизира со оксидација во црниот дроб. Значајно нарушување на клиренсот на метронидазол може да се појави кај напредна инсуфициенција на црниот дроб. Значајна кулминација може да се појави кај лица со хепатичка енцефалопатија и последични високи концентрации на метронидазол во плазмата можат да влијаат на симптомите на енцефалопатија. Лекот од таа причина треба внимателно да се применува кај пациенти со хепатичка енцефалопатија. Дневната доза треба да се редуцира на една третина и да се примени еднаш дневно.

Пациентите треба да се предупредат на можноста за темна пребоеност на урината.

Поради недостаток на доволно податоци за мутагеноста на ризикот кај луѓе (види дел 5.3) треба внимателно да се разгледа употребата на лекот во временски период подолг отколку што е обично потребно.



#### 4.5.Интеракции со други лекови и други врсти на интеракции

Пациентите треба да се советуваат да не земаат алкохол за време на терапијата со метронидазол и најмалку 48 часа по престанок на терапијата поради можноста за настанување на дисулфирамски реакции.Забележани се психотични реакции кај пациенти кои истовремено користеле метронидазол и дисулфирам.

Засилено дејство на антикоагулантната терапија е забележано во случај на истовремена примена на метронидазол со орални антикоагуланси од типот варфарин.Во тој случај може да биде неопходна редукција на дозата на антикоагулансите.Треба да се контролира протромбинското време.Не се забележани интеракции на лекот со хепарин. Кај пациенти на истовремена терапија со литиум и метронидазол пријавени се случаи на ретенција на литиум која е следена со можно оштетување на бубрезите.Терапијата со литиум треба постепено да се намали или укине пред воведување на метронидазол.Концентрацијата на литиум, креатинин и електролити во плазмата треба да се следи кај пациенти кои се на истовремена терапија со литиум и метронидазол. Пациентите кои добиваат фенобарбитон или фенитоин го метаболизираат побрзо отколку што е вообичаено, со што полувремето на елиминација се скратува на околу 3 часа.

Метронидазол го намалува клиренсот на 5 флуороурацил и со тоа ја зголемува неговата токсичност.

Пациентите кои се на терапија со циклоспорин и метронидазол се во ризик од зголемување на концентрацијата на циклоспорин во серумот.Концентрациите на циклоспорин и креатинин треба внимателно да се следат кога е неопходно да се применуваат двата лека.

Метронидазол ја зголемува концентрацијата на бусулфан во плазмата,што може да доведе до тешки токсични реакции предизвикани од бусулфанот.

#### 4.6.Примена во бременоста и доењето

Нема доволно податоци за безбедноста при примена на метронидазолот во тек на бременоста но тој широко се применува во тек на долги години без последици.Сепак,лекот **Orvagal® /Орважил®** како и други лекови не треба да се даваат за време на бременоста и лактацијата,освен ако лекарот не смета дека е неопходно.Во тој случај не се препорачува краткотрајна примена на лекот во високи дози.

#### 4.7.Влијание на психофизичките способности при управување со моторно возило и машини

Лекот не влијае на способноста за управување со возила или ракување со машини.Пациентите треба да се предупредат на можна конфузија, вртоглавица, халуцинации, конвулзија или минливи нарушувања на видот и да се посоветуваат да не управуваат со моторни возила и да не ракуваат со машини ако се појават овие симптоми.

#### 4.8.Несакани дејства на лекот

Несаканите дејства на метронидазол од клиничките студии и постмаркетиншкото следење се категоризирани по системите на органи и зачестеност.Зачестеноста на несаканите реакции на терапијата со метронидазол е дефинирана како :многу често( $\geq 1/10$ ), често( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), повремено( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), ретко( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), многу ретко ( $< 1/10000$ ) и не е познато (не може да се процени од расположливите податоци).

Сериозните несакани ефекти ретко се јавуваат во тек на препорачаните терапевтски режими.Клиничарите кои применуваат континуирана терапија во лекување на

хронични состојби, и тоа во период подолг од препорачаниот треба да се процени можната терапевтска корист во однос на ризикот од периферна невропатија.

Нарушувања на ниво на крвата и лимфниот систем:

*Многу рејко:* агранулоцитоза, неутропенија, тромбоцитопенија и панцитопенија.

*Не е познато:* леукопенија

Имунолошки нарушувања:

*Рејко:* анафилакса

*Не е познато:* ангиоедем, уртикарија, грозница.

Нарушување на метаболизмот и исхраната:

*Не е познато:* анорексија.

Психијатриски нарушувања:

*Многу рејко:* психотични нарушувања, вклучувајќи конфузија и халуцинации.

*Не е познато:* депресивно нарушување.

Нарушувања на нервниот система:

*Многу рејко:*

- Енцефалопатија (конфузија, грозница, главоболка, халуцинации, парализа, чувствителност на светлост, нарушување на видот и движењето, вкочанет врат) и субакутен церебеларен синдром (атаксија, дизартрија, ослабено движење, некоординацијана движењето, нистагмус и тремор). Овие несакани реакции обично исчезнуваат после прекинот на терапијата:
- Поспаност, зашеметеност, конвулзии, главоболка.

*Не е познато:* за време на интензивни и/или продолжени терапии со метронидазол забележани се неколку случаи на периферна невропатија или минливи епилептиформни напади. Во најголем број на случаи невропатијата настанала после прекин на терапијата или намалување на дозата.

Нарушувања на ниво на око:

*Многу рејко:* минливо нарушување на видот како што се диплопија и миопија.

Гастроинтестинални нарушувања:

*Не е познато:* нарушување на вкусот, воспаление на оралната мукоза, обложен јазик, мачнина, повраќање, гастроинтестинални нарушувања како што се болка во епигастриумот и диареја.

Хепатобилијарни нарушувања: невообичаени вредности на функционалните тестови на црниот дроб, холестатски хепатитис, жолтица и панкреатитис.

Сите овие промени се реверзибилни и се провлекуваат по престанување на земање на лекот.

Нарушување на нивото на кожата и поткожното ткиво:

*Многу рејко:* кожен исип, пустуларни ерупции, пруритус, црвенило на кожата.

*Не е познато:* мултиформен еритем (erythema multiforme) може да се појави но се провлекува по престанок на земање на лекот.

Нарушување на мускулно-скелетното, врзивното и коскено ткиво:

*Многу рејко:* мијалгија, артралгија.

Нарушување на ниво на бубрезите и уринарниот систем:

Многу ретко: темна пребоеност на мочта (поради присуство на метаболити на метронидазолот).

#### 4.9. Предозирање

Обиди за самоубиство и случајна предозираност се забележани кај примена на поединечни орални дози до 12 g на метронидазол. Симптомите биле ограничени на повраќање, појава на атаксија и блага дезориентација. Не постои специфична терапија во случаи на предозирање со метронидазол, па со тоа се применува симптоматска и супортивна терапија.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

#### 5.1. Фармакодинамски податоци

Антипротозоици

Фармакотерапевтска група: Амебициди и сродни производи за болести кои се предизвикани од протозои

Деривати на нитроимидазол

АТС Код: P01AB01

Метронидазол е ефикасен против широк спектар на микроорганизми. Покрај дејството на анаеробни бактерии ефикасно делува и на протозоите (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*).

#### 5.2. Фармакокинетички податоци

Метронидазолот брзо и скоро комплетно се ресорбира после перорална примена, најголема концентрација во плазмата се постигнува после 20 минути до 3 часа. Полувремето на елиминација на метронидазол е  $8,5 \pm 2,9$  часа. Лекот може да се примени кај хронични бубрежни инсуфициенции; брзо се елиминира од плазмата со хемодијализа. Метронидазолот се излачува во мајчиното млеко, но количината на лекот која доенчето ја прима по овој пат, во случај кога мајката зема вообичаена терапевтска доза на лекот, значајно е помала од терапевтската доза за дадената возраст.

#### 5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Карциногениот потенцијал на метронидазолот е докажан кај глувци и стаорци но не и кај хрчки, после долготрајна орална примена. Во тек на епидемиолошките студии не е приметен зголемен карциноген потенцијал на метронидазол кај луѓето.

Покажано е дека метронидазолот делува мутагено кај бактерии ин витро. Во спроведените случаи на клетките на цицачите ин витро но не и ин vivo студиите на глодари или кај луѓе, немало доволно докази за штетните ефекти на метронидазолот; во поединечни студии покажана е мутагеност, додека во другите студии не бил докажан мутаген ефект.

### 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

#### 6.1. Листа на експииенси

Содржина на јадрото на таблетата: калциум фосфат; целулоза, микрокристална; скроб, пченкарен; повидон К-30; макрогол 400; натриум скробгликолат; магнезиум стеарат.

Содржина на филм облогата: хипромелоза Е-5; макрогол 6000; талк; титан диоксид; железо (III) оксид, жолт; железо (III) оксид црвен.

#### 6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

**6.3.Рок на употреба**

5 години.

**6.4.Посебни мерки и предупредување при чувањето**

Да се чува во оригинално пакување, поради заштита од светлина и влага.  
Лекот не бара посебни температурни услови на чување.

**6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа**

2 блистери од PVC-ALU/PVC со по 10 филм обложени таблети (20 филм обложени таблети)

**6.6. Посебни мерки за уништување на неупотребениот лек или остатоци од лекот**  
Неупотребениот лек се уништува во согласност со важечките прописи.

**7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

Галеника а.д. Претставништво, Скопје, „Лермонтова,, бр.3/4-10 1000  
Скопје, Р.Македонија

**8. БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ / ОБНОВА**

**9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

