

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Metronidazole Fresenius  
Метронидазол Фрезениус

### 2. Количествен и качествен състав

100 ml инфузионен разтвор съдържат 500 mg metronidazole.

Помощни вещества: виж 6.1

### 3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

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

- тежки анаеробни инфекции;
- инфекции на гастро-интестиналния тракт или в областта на малкия таз (абсцес, флегмон, постоперативни инфекции на женските полови органи);
- пуерперална треска;
- сепсис;
- перитонит;
- пневмония с хистололиза (некротизираща пневмония);
- мозъчни абсцеси;
- остеомиелит;
- ендокардит;
- след оперативни интервенции на дебелото черво.

Metronidazol Fresenius е показан като предоперативна профилактика:

- при наличие на предполагаеми или доказани инфекции, разположени под диафрагмата (субфреничен абсцес) или в малкия таз (абцеси); перитонит
- ако се очаква контаминация с анаеробни бактерии.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

• Анаеробни инфекции:

- възрастни и деца над 12 годишна възраст:

|   |             |
|---|-------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                              |             |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11-5328/29.05.2002 |             |
| 620/30.04.02  | <i>Amey</i> |

Дневна доза: 300 ml инфузионен разтвор или 100 ml Metronidazol Fresenius три пъти дневно за лице с телесна маса 70 kg, под формата на бавна венозна инфузия със скорост 5 ml на минута, еквивалентна на 22.5 mg/kg телесно тегло дневно.

- деца под 12 годишна възраст:

Дневна доза: Дозата, изчислена на база 22.5 mg metronidazole/ kg телесно тегло дневно, се прилага веднъж дневно под формата на бавна интравенозна инфузия със скорост 5 ml на минута.

• *Пред- и следоперативна подготовка:*

Периоперативно се препоръчва приложение на единична доза от 100 до 300 ml Metronidazole Fresenius като бавна венозна инфузия със скорост 5ml на минута, съответстваща на 0.5 до 1.5 g metronidazole непосредствено преди операцията.

*Указания:*

При различна по степен бъбречна недостатъчност нараства отделянето на metronidazole във фекалиите чрез жлъчката. В случай на анурия дозата трябва да се намали от 400 до 500 mg metronidazole на всеки 12 часа.

В случай на тежка чернодробна недостатъчност отделянето на metronidazole се забавя. Ето защо е необходимо пациентът да се следи внимателно и редовно да се проверят нивата на медикамента в кръвта.

*Начин на употреба:*

Metronidazole Fresenius трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия със скорост на вливане 5ml на минута.

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

*Указания за комбинирано инфузионно лечение:*

Metronidazole Fresenius може също да се прилага като интравенозна инфузия в комбинация с физиологичен разтвор на натриев хлорид, глюкозо-солеви разтвори, 5% разтвор на глюкоза, разтвори на калиев хлорид (20 mmol, 40 mmol) и разтвор на Рингер.

*Продължителност на терапията:*

Лечението с Metronidazole Fresenius не трябва да бъде повече от 10 дни. Само в отделни случаи и при особено прецизно поставена диагноза, продължителността може да бъде увеличена. Лечението може да се повтаря, но рядко. Ограничаването на продължителността на лечение се налага, тъй като не трябва да се изключва възможността за въздействие

върху човешките герминативни клетки, а и при проучвания с животни е наблюдавано нарастване на някои тумори.

#### **4.3. Противопоказания**

Metronidazole Fresenius не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към metronidazole или други нитроимидазолови деривати.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Необходимо е внимателно преценяване на съотношението полза/ риск преди приложение на Metronidazole Fresenius при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, нарушена хемогенеза и заболявания на централната и периферна нервна система.

Виж 4.2.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

При пациенти, които приемат антикоагуланти от варфаринов тип, дозата на антикоагулантите трябва да се коригира своевременно, тъй като metronidazole засилва подтискането на кръвосъсирването.

По време на лечението с metronidazole не трябва да се консумират алкохолни напитки, тъй като могат да възникнат реакции на свръхчувствителност като зачервяване на главата и врата, гадене, повръщане, главоболие и замаяване (дисулфирам - подобна реакция).

Приложението на disulfiram и metronidazole води до психоза и чувство на обърканост.

Необходимо е да се подходи с внимание, когато се приемат съдържащи литий медикаменти, тъй като е докладвано повишаване на серумните концентрации на лития, водещо до признаци на литиева токсичност (тремор, конвулсии).

Едновременната употреба с барбитурати (хексобарбитал или фенобарбитал) и фенитоин съдържащи медикаменти води до намаляване ефективността на metronidazole.

В отделни случаи циметидин съдържащите медикаменти могат да нарушат отделянето на metronidazole, което да доведе до нарастване на нивото му в кръвта.

Metronidazole може да повлияе върху определени изследвания на серумните биохимични показатели, като ГОТ, водещо до намаляване на стойностите им.

Докладвано е умерено синергично действие при комбинирано лечение с metronidazole и антибиотици като tetracycline, spiramycin, clindamicin, acylureido-penicillins и rifampicin.

Съществува ясно изразен синергизъм между metronidazole и налидиксовата киселина.

При едновременно приложение на metronidazole и ampicillin, streptomycin, gentamicin и фузидна киселина не са докладвани промени в лабораторните изследвания (in vitro).

Не са докладвани антагонистични ефекти. При проучвания с животни (50% ефективна доза) не е отчетен антагонизъм между metronidazole и novobiocin, cephalixin, chloramphenicol, rifampicin, налидиксова киселина или cotrimoxazole.

При едновременно приложение с 5-флуороурацил е възможно Metronidazol да намали отделянето, респективно да повиши токсичността на 5-флуороурацил.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

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

По време на кърмене лекарството преминава в майчиното мляко и следователно кърменето трябва да се прекъсне или да спре лечението с metronidazole.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложим.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

*Често:*

- Неприятен метален вкус в устата, уригване с горчив вкус, глосит, стоматит, тежест в стомаха, гадене, повръщане, анорексия, диария.
- Главоболие, световъртеж, сънливост, безсъние, промени в съзнанието или психични състояния като депресия, объркване или раздразнителност, атаксия.
- Конвулсивни гърчове и периферна невропатия, която се характеризира главно с вкоченяване, изтръпване или парестезия на крайниците. Тези нежелани лекарствени реакции са били свързани с високи дози metronidazole или продължително лечение. Реакциите изчезват след намаляване на дозата или след прекъсване на лечението. Обикновено след няколко интравенозни апликации лечението с metronidazole

преминава към прием на таблетки през устата, така че тези симптоми, които са докладвани при някои пациенти на интензивно или продължително лечение с таблетки metronidazole не бива да предизвикват страх от прилагане на интравенозна инфузия.

- Дерматологични и реакции на чувствителност (напр. пруритус, уртикариен обрив), температура.
- Левкопения и гранулоцитопения. Поради това, при продължителна употреба трябва редовно да се следи кръвната картина (виж също параграф "В изолирани случаи")
- Потъмняване на урината (предизвикано от метаболит на metronidazole; без клинично значение).

*Рядко:*

В отделни случаи е докладвано за псевдомембранозен колит след приложение на metronidazole (виж още раздел 4.9.).

- Анафилактоидни реакции до анафилактичен шок.
- Дизурия, цистит, инконтиненция.
- Чернодробни дисфункции (напр. увеличаване на трансаминазите и нивата на билирубина в серума)
- Суперпонирана инфекция с кандида в областта на гениталиите, слабост, нарушено виждане.

Изолирани случаи:

- Агранулоцитоза и тромбоцитопения
- Панкреатит

#### **4.9. Предозиране**

При интравенозно приложение е особено важно да се избягва предозиране поради неправилна употреба.

При правилно проведена интравенозна инфузия и когато приложението на медикамента е в съответствие с инструкциите за употреба, рискът от предозиране може да бъде изключен.

В случай на нежелана лекарствена реакция е необходимо да се направи бърза оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Ако е необходимо, лечението с metronidazole трябва да се спре. Терапията може да продължи като се използва друг подходящ антибиотик/ химиотерапевтично средство.

Лечение на псевдомембранозен ентероколит:

В зависимост от индикацията може да се има предвид прекъсване на лечението. При необходимост трябва да се започне със съответно лечение (напр. терапия със специални антибиотици/ химиотерапевтици с доказана клинична ефикасност). Противопоказани са медикаменти, които подтискат перисталтиката.

Тежки остри реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок):

Лечението с metronidazole трябва незабавно да се прекрати и да се предприемат спешни мерки (напр. лечение с антихистамини, кортикостероиди, симпатикомиметици и командно дишане ако е необходимо).

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имидазолови деривати за парентерално приложение.

АТС код: J01XD01

Metronidazole принадлежи към групата на нитроимидазола.

В чувствителните протозои и чисто анаеробните бактерии, metronidazole се редуцира и се образуват acetamid и N-(2-hydroxyethyl) –oxamide acid.

Чрез взаимодействие с ДНК, синтезата на нуклеидна киселина в чувствителните микроорганизми се потиска, което води до смърт на патогенния организъм.

Metronidazole е показан главно за лечение на сериозни инфекции, причинени от чувствителни анаеробни бактерии като *Bacteroides fragilis* и други *Bacteroides species*, както и други чувствителни на metronidazole микроорганизми като *Fusobacterium species*, *Eubacterium species*, *Clostridium species* и анаероби.

Metronidazole не е активен спрямо *Propionibacterium* и в повечето случаи не е активен спрямо *Actinomyces species*.

Няма паралелна резистентност към други антибактериални агенти с изключение на други нитроимидазолови деривати.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Metronidazole Fresenius се прилага чрез интравенозна инфузия.

След прилагане на обичайните интравенозни дози, methronidazole достига плазмени концентрации между 10 µg/ml и 30 µg/ml. Тези концентрации са достатъчни за оказване на неговия бактерициден ефект.

След интравенозна инфузия в продължение на 20 минути на доза от 600 mg metronidazole, са били достигнати серумни концентрации от порядъка на 35.2 µg/ml, след 4 часа - 33.9 µg/ml и след 8 часа - 23.7 µg/ml.

В човешкия организъм се образуват различни метаболити. Основните метаболити са 1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole ("основен" метаболит) и 2-methyl – 5nitroimidazole-1-acetic acid ("кисел" метаболит).

Metronidazole се свързва с плазмените протеини в 10-20%. Времето на полуживот на metronidazole е около 8 часа. Обемът на разпределение е около 36 L.

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

Бионаличност: интравенозен път – 100%.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### а) остра токсичност

Острата токсичност при мишки е била отчетена след два пътя на приложение. При перорално приложение LD<sub>50</sub> на metronidazole надхвърля 3800 mg/kg телесно тегло. При перитонеално приложение LD<sub>50</sub> на metronidazole надхвърля 3950 mg/kg телесно тегло. Поради това, острата токсичност е много ниска.

При перитонеално приложение LD<sub>50</sub> на metronidazole надхвърля 1200 до 1500 mg/kg телесно тегло.

#### б) хронична токсичност/ субхронична токсичност

Хронични токсикологични проучвания при плъхове в продължение на 26 до 80 седмици не са показали никакви нежелани лекарствени реакции. След дневни дози от около 300 до 600 mg/kg телесно тегло са докладвани тестикуларна дистрофия и атрофия на простата. Токсичните ефекти при кучета след дневна доза от 75 mg/kg телесно тегло са били атаксия и тремор.

В проучвания при маймуни след дневна доза от 45, 100 или 225 mg/kg телесно тегло в продължение на една година, е наблюдавана дозозависимо нарастваща дегенерация на чернодробни клетки.

Дневна доза от 18 mg/kg телесно тегло се приема като най-ниска токсична доза при човек, след продължителен перорален прием за около 8 седмици. Редки нежелани реакции са холестатичната хепатоза и периферната невропатия.

#### в) мутагенен и канцерогенен потенциал

Проучвания при различни гризачи показват нисък канцерогенен потенциал на metronidazole.

Въпреки че проследяващите проучвания при хора не показват данни за повишен канцерогенен потенциал след приложение на metronidazole, има

теоретичен риск изхождащ от редуцирания метаболит, който се формира от интестиналната флора и се открива в много малки количества в урината.

Metronidazole е показал мутагенна активност в много проучвания с бактерии, като са използвани различни активиращи системи. По-нататъшни проучвания *in vitro* и *in vivo* не са показали потенциал за генетично увреждане.

Наблюдавани са повишени нива на хромозомни аберации в лимфоцити на пациенти, лекувани с metronidazole за продължителен период.

#### г) репродуктивна токсичност

Няма данни за тератогенни ефекти или други фетотоксични ефекти, когато metronidazole е бил прилаган в дневна доза от 200 mg/kg телесно тегло при плъхове или в дневна доза от 150 mg/kg телесно тегло при зайци.

Metronidazole е с голямо разпределение в повечето тъкани на организма и преминава свободно през плацентата. Metronidazole преминава и в кърмата в концентрации над 50% от серумната концентрация на медикамента.

Безопасността на metronidazole при бременност не е достатъчно доказана. Наличните данни са особено противоречиви относно използването му по време на първия триместър.

Данните от някои проучвания допускат, че metronidazole е свързан с промяна в честотата на абортите. До момента, рискът от възможни късни симптоми, включително и рискът от канцерогенеза не е напълно определен.

В случай на неконтролирана употреба на metronidazole от майката, съществува канцерогенен или тератогенен риск за плода или новороденото. Все още няма данни за ембриотоксичност или фетотоксичност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

|   |        |          |
|---|--------|----------|
| Sodium chloride                                 | 740 mg | Ph. Eur. |
| Disodium hydrogen phosphate 12 H <sub>2</sub> O | 150 mg | Ph. Eur. |
| Citric acid monohydrate                         | 44 mg  | Ph. Eur. |
| Water for injections                            | q.s.   | Ph. Eur. |

#### Електролити:

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| Na <sup>+</sup>     | 135 mmol/l   |
| Cl <sup>-</sup>     | 126.6 mmol/l |
| PO <sub>4</sub>     | 4.2 mmol/l   |
| теорет. осмоларитет | 297 mosm/l   |



## **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се комбинира с други разтвори за парентерална употреба, освен с тези, посочени в раздел 6.6. "Препоръки при употреба".

Специфична информация по отношение съвместимостта на отделни смеси може да бъде предоставена при поискване.

## **6.3. Срок на годност**

3 години, съхраняван в оригиналната опаковка.

## **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се пази от светлина.

## **6.5. Данни за опаковката**

Опаковки, съдържащи 10 стъклени флакони с 100 ml инфузионен разтвор. Безцветни стъклени бутилки (100 ml), тип II стъкло в съответствие с Ph.Eur. Халобутилови гумени запушалки в съответствие с Ph.Eur.

## **6.6. Препоръки при употреба**

Metronidazole Fresenius може да се прилага и като интравенозна инфузия в комбинация с физиологичен разтвор на натриев хлорид, глюкозо-солеви разтвори, 5% разтвор на глюкоза, разтвори на калиев хлорид (20 mmol, 40 mmol) и разтвор на Рингер.

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

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D 61346 Bad Homburg, Germany  
Тел: 0049 / 6171 – 608 437  
Факс: 0049 / 6171 – 608 432

## **8. Производител на лекарствения продукт**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D 61346 Bad Homburg, Germany

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

31.01.1985г.

## **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Септември 2001