

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арилин 500 mg филмирани таблетки
Arilin 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 500 mg метронидазол (metronidazole).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

1 филмирана таблетка съдържа не повече от 493 микрограма глутен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „M2“ от едната страна, с диаметър 13 mm и дебелина 5,6-5,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Арилин е показан при възрастни, юноши и деца над 6-годишна възраст за лечение на:

- трихомониаза
- бактериална вагиноза (вагинит, причинен от *Gardnerella*, неспецифичен вагинит)
- амебиаза
- ламблиаза (жиардиаза)
- инфекции, включващи анаеробни микроорганизми, по-специално произлизащи от женските гениталии, стомашно-чревния тракт, ухото, носа и гърлото или оромасилофациалната област
- *Helicobacter pylori* инфекция в горните отдели на стомашно-чревния тракт
- инфекции на костите и ставите
- инфекции на кожата и меките тъкани
- инфекции на централната нервна система (включително мозъчен абсцес и менингит), особено причинени от *Bacteroides* spp.
- отравяне на кръвта (сепсис)
- ендокардит
- профилактика на инфекции при хирургични гинекологични или стомашно-чревни интервенции

Трябва да се взмат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериални и антипротозойни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст над 12 години

Дозата за възрастни и юноши на възраст над 12 години е 250 mg* до максимум 2 000 mg на ден.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
См Рег. №	20250376
азрешение №	70625 / 28-11-2025
G/MA/MP -	/
Договор №	/



средната доза е 750 mg* до 1 000 mg, обикновено разделена на 2 до 3 дози.

За неусложнени инфекции по-ниски дози (500 mg или по-малко на ден) изискват лечение в продължение на няколко дни (5 до 7 дни); при по-високи дози (1 000 до 2 000 mg на ден) може да е достатъчно лечение с по-кратка продължителност (1 до 3 дни).

Вагинит, причинен от *Gardnerella* и трихомониаза също могат да се лекуват с еднократна доза от 2 000 mg.

В случай на:

- ендометрит и аднексит,
 - възпаление в областта на ухото, носа и гърлото или в оромасилофациалната област,
 - перитонит и абсцеси в коремната област,
- терапията трябва да е системна (перорална или интравенозна). Първоначалната доза трябва да бъде 1 500 до 2 000 mg, с дневна поддържаща доза 1 000 mg в продължение на 5 до 7 дни. Само в изключителни случаи дозата трябва да се повиши до 1 500 mg дневно.

Профилактиката трябва да се ограничава до еднократна доза от 500 mg до максимум 2 000 mg.

За Helicobacter pylori инфекции в стомашно-чревния тракт

За ерадикация на този микроорганизъм е необходима комбинирана антибиотична терапия в случаи на потвърдена инфекция с *Helicobacter pylori* в горните отдели на стомашно-чревния тракт и с разязвяване в стомаха/червата.

Възможни са, например, следните терапевтични комбинации:

- 500 mg метронидазол три пъти дневно плюс 750 mg амоксицилин три пъти дневно и 300 mg ранитидин веднъж дневно преди лягане за 10 до 12 дни.

При наличие на язва в стомашно-чревния тракт, лечението може да се продължи с 300 mg ранитидин веднъж дневно за четири седмици за постигане на доизлекуване.

Като алтернатива е подходяща и следната комбинация („италианска тройна терапия“):

- 500 mg метронидазол два пъти дневно плюс 250 mg кларитромицин два пъти дневно и стандартна доза на инхибитор на протонната помпа два пъти дневно. Продължителността на лечението е 7 дни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В зависимост от степента на увреждане на бъбречната функция (бъбречна недостатъчност), метронидазол се елиминира с увеличени темпове чрез изпразненията (жлъчна екскреция с изпразненията) (вж. точка 5.2).

В случай на бъбречна недостатъчност (анурия) дозата трябва да се намали до 400*-500 mg на 12-часови интервали. Тъй като метаболитите на метронидазол се отстраняват бързо чрез хемодиализа, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти на хемодиализа. Въпреки това метронидазол трябва да се приложи повторно непосредствено след хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Метронидазол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Лекарствени форми като филмирани таблетки, които трябва да се поглъщат цели, не са подходящи за деца под 6-годишна възраст. Ако е необходимо, трябва да се обмисли употребата на други подходящи лекарствени форми (напр. инфузионен разтвор).



Анаеробни инфекции

Деца на възраст > 8 седмици до 12 години: Обичайната дневна доза е 20-30 mg/kg телесно тегло/ден като еднократна доза или разделена на 7,5 mg/kg на всеки 8 часа. Дневната доза може да се повиши до 40 mg/kg телесно тегло, според тежестта на инфекцията. Продължителността на лечението обикновено е 7 дни.

Деца на възраст < 8 седмици: 15 mg/kg телесно тегло дневно като еднократна доза или разделени по 7,5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.

При новородени с гестационна възраст < 40 седмици може да се получи натрупване на метронидазол през първата седмица на живота. По тази причина е за предпочитане концентрациите на метронидазол в серума да се наблюдават след няколко дни терапия.

Профилактика на постоперативни инфекции, причинени от анаеробни бактерии

Деца на възраст < 12 години: 20-30 mg/kg телесно тегло като еднократна доза, прилагана 1-2 часа преди хирургичната намеса.

Новородени с гестационна възраст < 40 седмици: 10 mg/kg телесно тегло като еднократна доза преди хирургичната намеса.

Бактериална вагиноза

Юноши: 400 mg* два пъти дневно в продължение на 5-7 дни или 2 000 mg като еднократна доза.

Урогенитална трихомониаза

Юноши: 2 000 mg като еднократна доза или 200 mg* 3 пъти дневно в продължение на 7 дни, или 400 mg* два пъти дневно в продължение на 5-7 дни.

Деца на възраст < 10 години: 40 mg/kg телесно тегло като еднократна доза или 15-30 mg/kg телесно тегло/ден, разделени на 2-3 дози за 7 дни; не трябва да се превишават 2 000 mg/доза.

Ламблиаза (жиардиаза)

Деца на възраст > 10 години: 2 000 mg един път дневно в продължение на 3 дни или 400 mg* 3 пъти дневно в продължение на 5 дни, или 500 mg два пъти дневно в продължение на 7-10 дни.

Деца на възраст 7 до 10 години: 1 000 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни.

Деца на възраст 3 до 7 години: 600-800 mg* веднъж дневно в продължение на 3 дни.

Деца на възраст 1 до 3 години: 500 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни.

Като алтернатива за деца на възраст < 10 години: 15-40 mg/kg телесно тегло/ден, разделени на 2-3 дози в продължение на 3 дни.

Амебиаза

Деца на възраст > 10 години: 400-800 mg* 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни.

Деца на възраст 7 до 10 години: 200-400 mg* 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни.

Деца на възраст 3 до 7 години: 100-200 mg* 4 пъти дневно в продължение на 5-10 дни.

Деца на възраст 1 до 3 години: 100 до 200 mg* 3 пъти дневно в продължение на 5-10 дни

Като алтернатива за деца на възраст < 10 години: 35-50 mg/kg телесно тегло/ден, разделени на 3 дози, в продължение на 5-10 дни; не трябва да се превишават 2 400 mg/ден.

Ерадикация на *Helicobacter pylori* при педиатрични пациенти

Като част от комбинирана терапия: 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно в продължение на 7-14 дни. Не трябва да се превишават 500 mg. Преди започване на терапия трябва да се направи справка с официалните указания.

* Тези дози не са възможни с този лекарствен продукт. За дози, които не са осъществими/практични с тази концентрация на лекарственото вещество, са налични други концентрации (250 mg филмирани таблетки) и лекарствени продукти (5 mg/ml инфузионен разтвор).

Начин на приложение

Перорално приложение.



Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели (без да се дъвчат) с достатъчно количество течност, по време на или след хранене.

Продължителността на лечението зависи от вида и тежестта на основното заболяване и като цяло не трябва да надвишава 10 дни. Тя може да се надвиши само в изолирани случаи при особено строги показания. В тези случаи е необходимо подходящо наблюдение на пациента (клинични прегледи и лабораторни изследвания). Лечението трябва да се повтори само в оправдани изолирани случаи.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други производни на 5-нитроимидазол, пшенично нишесте или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Изключение може да се направи, ако има животозастрашаваща инфекция и други лекарствени продукти не са ефективни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, хемопоетични нарушения или нарушения на централната/периферната нервна система, е необходима внимателна преценка на ползите и рисковете преди терапията с Арилин.

Хепатотоксичност при пациенти със синдром на Соскаупе

При продукти, съдържащи метронидазол за системна употреба, има съобщения за случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход с много бързо възникване след започване на лечение при пациенти със синдром на Соскаупе. При тази популация метронидазол не трябва да се използва, освен ако се прецени, че ползата надвишава риска, и ако няма налично алтернативно лечение. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция непосредствено преди началото на терапията, по време на цялото лечение и след края му, докато показанията за чернодробната функция станат в нормални граници или докато се достигнат изходните стойности. Ако стойностите за чернодробна функция отчетливо се повишат по време на лечение, приложението на лекарствения продукт трябва да се прекрати. Пациенти със синдром на Соскаупе трябва да бъдат информирани веднага да съобщават всякакви симптоми на потенциално чернодробно увреждане на техния лекар и да спрат приема на метронидазол (вж. точка 4.8).

Елиминационният полуживот на метронидазол остава непроменен, дори при бъбречна недостатъчност. В зависимост от степента на увреждане на бъбречната функция (бъбречна недостатъчност), метронидазол се елиминира с увеличени темпове чрез изпразненията (жлъчна екскреция с изпразненията). В случай на бъбречна недостатъчност (анурия) дозата трябва да се понижи (вж. точка 4.2). При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се получи натрупване на метаболитите на метронидазол. Клиничната значимост понастоящем не е известна.

При пациенти на хемодиализа метронидазол и неговите метаболити се отстраняват напълно в рамките на 8 часа след диализата. Поради това метронидазол трябва да се приложи повторно непосредствено след хемодиализа. Не се налага корекция на дозата на метронидазол при пациенти с бъбречна недостатъчност, които са подложени на интермитентна перитонеална диализа или непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Метронидазол се метаболизира основно чрез оксидация в черния дроб. При напреднала чернодробна недостатъчност може да се получи значително нарушение на клирънса на метронидазол. При пациенти с чернодробна енцефалопатия може да се получи значително натрупване и получаващите се вследствие на това високи плазмени концентрации на метронидазол може да обострят симптомите на енцефалопатия. Поради това метронидазол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна енцефалопатия.



Дневната доза трябва да се намали до една трета и да се прилага само веднъж дневно (вж. точка 4.2).

По време на дългосрочно лечение са показани редовни кръвни изследвания, тъй като може да възникнат левкопения и гранулоцитопения (вж. точка 4.8).

Могат да се развият периферни невропатии. Те се проявяват с изтръпване или мравучкане в крайниците (вж. точка 4.8).

Ако възникнат реакции на тежка остра свръхчувствителност (напр. анафилаксия) (вж. точка 4.8), лечението с метронидазол трябва веднага да се прекрати и да се започне с обичайните подходящи мерки при спешни случаи.

По време на лечение може да се развие псевдомембранозен ентероколит (вж. точка 4.8). В зависимост от показанието трябва да се прецени спиране на лечението и незабавно да се започне подходящо лечение според необходимостта (напр. употреба на специални антибиотици/химиотерапевтични средства с клинично доказана ефективност). Лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката, са противопоказани в този случай.

В случай на трихомониаза е показано едновременно лечение на сексуалния(ата) партньор(ка).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа много ниски нива на глютен (от пшенично нишесте) и е много малко вероятно да причини проблеми при пациенти с цьолиакия. Една филмирана таблетка съдържа не повече от 493 микрограма глютен. Пациенти с алергия към пшеница не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на дисулфирам може да доведе до психози и състояния на объркване.

Пациенти, лекувани с антикоагуланти от варфаринов тип, може да се нуждаят от коригиране на дозата си, тъй като ефектът на антикоагулантите се усилва от метронидазол.

Прилагането на литий трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като е наблюдавано увеличаване на концентрациите на литий в серума.

Ефектът на метронидазол се намалява, когато се прилагат барбитурати и фенитоин.

Ефектът на метронидазол се намалява, когато се прилага силимарин/силибинин.

Циметидин може да понижи елиминирането на метронидазол в отделни случаи и по този начин да доведе до повишени серумни концентрации на метронидазол.

Диосмин също може да доведе до повишение на серумната концентрация на метронидазол.

Метронидазол може да доведе до понижени стойности при някои аналитични методи, използвани за определяне на GOT в серума.

Консумацията на алкохол трябва да се избягва, защото в противен случай може да възникнат признаци на непоносимост, напр. зачервяване на кожата в областта на лицето и врата, както и гадене, повръщане, главоболие и замаяване (ефекти, подобни на тези на дисулфирам).

За пациенти, лекувани с циклоспорин, има риск от повишаване на серумните нива на циклоспорин. Серумните нива на циклоспорин и креатинин трябва внимателно да се наблюдават, ако се налага едновременно употреба.



Метронидазол понижава клирънса на 5-флуороурацил, което може да доведе до увеличена токсичност от 5-флуороурацил.

Плазмените нива на бусулфан могат да се повишат от метронидазол, което да доведе до тежка токсичност на бусулфан.

Едновременното приложение на такролимус с метронидазол води до повишаване на нивата на такролимус в кръвта. Предполага се инхибиране на чернодробния метаболизъм на такролимус чрез CYP450 3A4. При пациенти, които са на стабилна лекарствена схема на такролимус, се налага често наблюдение на кръвните нива на такролимус и на бъбречната функция, особено в началото и в края на лечението с метронидазол.

Има съобщения за удължаване на QT-интервала и Torsade de pointes по време на едновременно приложение на метронидазол и амиодарон. Препоръчват се редовни изследвания с ЕКГ. Пациентите, лекувани амбулаторно, трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат с лекар, ако възникнат симптоми на Torsade de pointes, като замаяване, сърцебиене или синкоп.

Активни вещества, които променят стомашно-чревната флора (напр. антибиотици), могат да намалят биологичната наличност на лекарствени продукти, съдържащи микофенолова киселина в устата. Препоръчват се внимателно клинично наблюдение и лабораторни изследвания по отношение на понижаването на имunosупресивните ефекти на микофеноловата киселина по време на едновременно лечение с противоифекциозни лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на употребата на метронидазол по време на бременност не е достатъчно доказана. Има противоречиви съобщения, особено при ранна бременност. Някои проучвания показват данни за увеличен процент на малформации.

Метронидазол има експериментално определен мутагенен и канцерогенен потенциал, които все още не са доказани при хора. Рискът от възможни късни ефекти, включително канцерогенен риск, все още не е изяснен.

Метронидазол преминава през плацентарната бариера. В проучвания при животни метронидазол не показва тератогенни свойства (вж. точка 5.3).

В 1^{ва} триместър Арилин трябва да се използва само за тежки, животозастрашаващи инфекции. Във 2^{ра} и 3^{та} триместър Арилин може да се използва и за други показания след внимателна оценка на ползите и рисковете.

Кърмене

Метронидазол преминава в кърмата и до 100% от плазменото ниво при майката може да се постигне след перорално приложение.

Ако се използва по време на периода на кърмене, кърменето трябва да прекъсне по време на лечението. При терапия с еднократна доза по време на кърмене, кърменето трябва да прекъсне за 24 часа.

Фертилитет

Проучвания при животни показват данни за нежелани реакции, свързани с фертилитета при мъжки животни, но само в дози, значително по-големи от максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Арилин повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението и в комбинация с алкохол. Специално в началото на лечението Арилин може да влоши капацитета за реакция. Ако възникнат такива симптоми, пациентът трябва да бъде информиран да не шофира и да не използва машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани с метронидазол, са показани в таблицата по-долу. Те са изброени по системо-органен клас (SOC) на MedDRA и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана(и) реакция(и)
Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбична инфекция (напр. <i>Candida</i>) в областта на гениталиите
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Левкопения, гранулоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Анафилактични реакции, ангионевротичен едем (едем на Квинке), уртикария, лекарствено индуцирана повишена температура
	Много редки	Анафилактичен шок (вж. точка „Спешни мерки при нежелани реакции“)
Психични нарушения	Нечести	Сънливост, безсъние, халюцинации, състояние на объркване, раздразнителност, депресия
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие, замаяване, атаксия, периферна невропатия, гърчове ^{1,2}
	Много редки	Енцефалопатия (напр. обърканост, повишена температура, главоболие, халюцинации, парализа, чувствителност към светлина, нарушение на способността за виждане и движение, скованост на врата) и подостър церебеларен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушение на походката, нистагъм и тремор) - може да отшумят след прекратяване на лечението
	С неизвестна честота	Асептичен менингит
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения, напр. диплопия и миопия (обикновено преходни)
	С неизвестна честота	Оптична невропатия/оптичен неврит
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Нарушен слух/загуба на слух (включително сензонеурална загуба на слух), шум в ушите
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Нарушение на вкуса (напр. метален вкус), горчиво връщане на стомашно съдържимо, налепи по езика, глосит, стоматит, пълнота в стомаха, гадене, повръщане, загуба на апетит, диария
	Много редки	Панкреатит ² , псевдомембранозен ентероколит (вж. точка „Спешни мерки при нежелани реакции“)



Системо-органен клас	Честота	Нежелана(и) реакция(и)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Нарушения на чернодробната функция (напр. увеличение на серумните трансаминази [АСАТ, АЛАТ], алкална фосфатаза и билирубин)
	Много редки	Жълтеница ² , холестатичен хепатит
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност (изискваща чернодробна трансплантация) при пациенти, едновременно лекувани с други антибиотици
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Кожни реакции (напр. уртикариален екзантем, пустулозни обриви, пруритус, зачервяване)
	С неизвестна честота	Erythema exsudativum multiforme, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, фиксиран лекарствен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Потъмняване на урината без клинична значимост (поради метаболит на метронидазол)
	Нечести	Дизурия, цистит, инконтиненция на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Слабост

¹ след много висока дозировка или дългосрочно лечение

² обратими след понижаване на дозата или прекратяване на приема

Има съобщения за случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатални изходи с много бързо възникване след започване на системна употреба на метронидазол, при пациенти със синдром на Соскаупе (вж. точка 4.4).

Спешни мерки при нежелани реакции

Терапия за псевдомембранозен ентероколит

Ако възникне псевдомембранозен ентероколит, трябва да се прецени прекратяване на терапията в зависимост от показанието и, ако е необходимо, трябва веднага да се започне подходящо лечение (напр. прием на специфични антибиотици/химиотерапевтични средства, чиято ефикасност е клинично доказана). Лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката, са противопоказани.

Реакции на тежка остра свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок)

В случаи на реакции на тежка остра свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок), лечението с Арилин трябва веднага да се прекрати и да се започнат обичайните подходящи спешни мерки (напр. антихистамини, кортикостероиди, симпатикомиметици и, ако е необходимо, вентилация).

Педиатрична популация

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции са еднакви при деца и възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамьян Груев“ №



8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Наблюдавани са гадене, повръщане, хиперрефлексия, атаксия, тахикардия, диспнея и дезориентация след еднократни дози до 15 g метронидазол, приети със суицидно намерение. Няма съобщения за фатални случаи.

Не е известен специфичен антидот. Пълно отшумяване на симптомите се очаква след няколко дни на симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипротозойни средства; средства срещу амебиаза и други протозойни заболявания; нитроимидазолови производни, АТС код: P01AB01

Механизъм на действие

Самият метронидазол няма антимикробно действие. Той представлява стабилното и проникващо изходно съединение, от което при анаеробни условия се образуват нитрозо радикали, които атакуват ДНК чрез микробна пируват-фередоксин-оксидоредуктаза, с оксидация на фередоксин и флаводоксин. Нитрозо радикалите образуват съединения с базовите двойки на ДНК, като това води до прекъсвания на ДНК веригата и впоследствие до клетъчна смърт.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Ефикасността зависи съществено от съотношението на максималната серумна концентрация (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (MIC) на патогена.

Механизми на резистентност

Механизмите на резистентност към метронидазол в анаеробните бактерии са само частично определени:

Щамове на *Bacteroides*, резистентни на метронидазол, имат детерминанти на резистентност, които кодират нитроимидазолови редуктази, които превръщат нитроимидазолите в аминиимидазоли, като по този начин предотвратяват образуването на нитрозо радикали, отговорни за антибактериалния ефект.

Резистентността към метронидазол при *Helicobacter pylori* се базира на мутации в един ген, който кодира НАДФ нитроредуктаза. Тези мутации причиняват размяна на аминокиселини и по този начин - загуба на функция на ензима. По този начин стъпката на активиране от метронидазол към реактивния нитрозо радикал се пропуска.

Има пълна кръстосана резистентност между метронидазол и другите нитроимидазолови производни (тинидазол, орнидазол, ниморазол).

Прагови стойности

Метронидазол е тестван с помощта на метода на конвенционално серийно разреждане. Определени са следните минимални инхибиращи концентрации за чувствителни и резистентни бактерии:

Прагови стойности на EUCAST (Европейската комисия за тестване на антимикробна чувствителност - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (версия 14.0, валидна от 01.01.2024 г.)

Патогени	Чувствителни	Резистентни
----------	--------------	-------------



Анаеробни Грам-положителни микроорганизми		
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми		
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹⁾ Праговете стойности се базират на епидемиологични прагови стойности (epidemiological cut-off values, ECOFFs) и се прилагат за перорално лечение на инфекции с *C. difficile*. Няма убедителни клинични данни за връзката между MIC и резултатите.

Разпространение на придобита резистентност

Разпространението на придобита резистентност при отделните видове може да варира локално и във времето. Поради това е необходима локална информация за ситуацията с резистентността, особено за правилно лечение на тежки инфекции. Ако ефикасността на метронидазол е под въпрос поради ситуацията с локалната резистентност, трябва да се потърси консултация за лечението с експерти. Особено в случай на тежки инфекции или ако лечението е неуспешно, трябва да се потърси микробиологична диагноза, показваща патогена и неговата чувствителност към метронидазол.

Разпространението на придобитата резистентност в Германия се базира на данните от последните 5 години от национални проекти и проучвания за наблюдение на резистентността (последна актуализация: април 2023 г.):

Обикновено чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<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>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]
Видове, за които може да има проблем с придобита резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Helicobacter pylori</i> ¹
Щамове с присъща резистентност
Всички облигатни аероби
Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.



Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

- ° Липсвали са актуални данни, когато таблиците са били публикувани. В основната литература, стандартните трудове и препоръките за лечение, чувствителността се приема за даденост.
- ¹ Процентът на резистентност при пациенти, които са предварително лекувани дори само един път, е $\geq 50\%$.
- ^Δ Само в случаи на алергия към пеницилин

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение метронидазол се абсорбира бързо и почти напълно, с пикови серумни нива след 1-2 часа. При ректално приложение около 80% от веществото е системно налично, като серумният пик се достига след приблизително 4 часа. След вагинално приложение само около 20% могат да се открият в серума, като пикът се постига дори по-късно - след 8 до 24 часа.

Биотрансформация

Серумният полуживот е приблизително 8 (6-10) часа. В човешкия организъм се образуват различни метаболити. Основните метаболити са хидроксиметаболит (1-(2-хидроксиетил)-2-хидроксиметил-5-нитроимидазол) и „киселинен“ метаболит (2-метил-5-нитроимидазол-1-ил-оцетна киселина).

Полуживотът при пациенти с тежко увредена чернодробна функция може да се удължи до 30 часа. Свързването с протеините е под 20%. Явният обем на разпределение е приблизително 36 l.

Елиминиране

Приблизително 80% се елиминират чрез бъбреците, като неметаболизираната фракция представлява по-малко от 10%. Малки количества (приблизително 6%) се елиминират чрез черния дроб. Бъбречната недостатъчност удължава елиминирането само в незначителна степен. Въпреки това, метронидазол се екскретира повече с изпражненията (жлъчна екскреция с изпражненията) с нарастващото ограничаване на бъбречната функция (бъбречна недостатъчност).

В случаи на тежка чернодробна недостатъчност се очаква забавено елиминиране. Серумният полуживот може да се удължи до 30 часа при пациенти с тежко увредена чернодробна функция. Свързването с протеините е по-малко от 20%. Явният обем на разпределение е приблизително 36 литра.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за хронична токсичност не са наблюдавани нежелани реакции, когато метронидазол е прилаган при плъхове в продължение на 26-80 седмици. Само в дози 300-600 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден са възникнали дистрофии на тестисите и атрофии на простатата. Токсичните ефекти при кучета при 75 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден са се проявили като атаксия и тремор. Проучвания при маймуни са показали дозозависимо увеличение на хепатоцелуларната дегенерация след една година приложение на 45, 100 и 225 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден. Съобщено е, че най-ниската токсична доза за 8 седмици непрекъснато перорално приложение при хора е 18 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден. Като цяло редките нежелани реакции са холестатична хепатоза и периферни невропатии.

Метронидазол е показал значителни мутагенни ефекти в множество изследвания на бактерии с различни системи на активиране. Много други *in vitro* и *in vivo* изследвания са били



отрицателни. Установени са повишени честоти на хромозомни мутации в лимфоцитите от пациенти след продължителна терапия с метронидазол. Експерименти с животни при различни гризачи са показали, че метронидазол е туморогенно вещество със слаб туморогенен потенциал. Въпреки че наблюденията за проследяване при хора не са предоставили данни, че приложението на метронидазол води до повишен риск от тумор, теоретичният риск остава вследствие на редукирания метаболит, който се образува от бактериалната флора и може да се открие в много малки количества в урината.

Проучвания при животни не са показали тератогенни ефекти или други ембриотоксични ефекти при плъхове до дози от 200 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден и при зайци до 150 mg метронидазол/kg телесно тегло/ден. Метронидазол има добра тъканна подвижност, така че плацентата не представлява бариера. Съдържанието в млякото също е високо (повече от 50% от серумната стойност). Високите дози метронидазол (около 30 пъти по-високи от максималната перорална доза при хора) са причинили безплодие и тестикуларна токсичност при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Пшенично нишесте (съдържащо глутен)

Повидон (K30)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910

Макрогол 20 000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в блистера във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери.

Видове опаковки: 4, 14, 20, 21, 28 или 40 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld
ГЕРМАНИЯ
Тел.: +49 (0) 521 8808-05
Факс: +49 (0) 521 8808-334
Имейл: aw-info@drwolffgroup.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

