

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 5 mg metronidazola (*metronidazolum*)

100 ml šķīduma satur 500 mg metronidazola

Palīgvielas:

1 ml šķīduma satur

7,4 mg nātrija hlorīda un

1,5 mg nātrija hidroģēnfosfāta dodekahidrāta

Elektrolītu sastāvs (100 ml):

14 mmol nātrija jonu

13 mmol hlorīda jonu

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pret metronidazolu jutīgu mikroorganismu (galvenokārt anaerobo baktēriju) izraisītu infekciju terapija un profilakse.

Terapija ir efektīva gadījumos, kad ir jāārstē:

- centrālās nervu sistēmas infekcijas (piemēram, galvas smadzeņu abscesi, meningīts);
- elpceļu infekcijas (piemēram, nekrotizējoša pneimonija, aspirācijas pneimonija, plaušu abscesi);
- endokardīts;
- kuņģa – zarnu trakta un vēdera zonas infekcijas, piemēram, peritonīts vai aknu abscesi, pēcoperācijas infekcijas pēc resnās zarnas un taisnās zarnas operācijām, kā arī strutainas vēdera dobuma un iegurņa dobuma slimības;
- ginekoloģiskas infekcijas (piemēram, endometrits pēc histerektomijas vai ķeizargrieziena, nedēļnieču drudzis, septisks aborts);
- ausu-deģuna-rīkles un zobu-mutes dobuma-žokļu reģionu infekcijas (piemēram, PLAUTA - VINSENTA angīna);
- kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- gāzes gangrēna;
- septicēmija kopā ar tromboflebītu.

Jaukta tipa aerobu un anaerobo mikroorganismu izraisītu infekciju gadījumos papildus Metronidazole B. Braun 5 mg/ml ir jālieto aerobo mikroorganismu izraisītu infekciju terapijai piemēroti antibiotiskie līdzekļi.

Profilaktiska terapija vienmēr ir indicēta pirms ar lielu anaerobo mikroorganismu izraisītu infekciju risku saistītām ķirurģiskām operācijām (ginekoloģiskajām un vēdera dobuma operācijām).

Lietojot metronidazolu, jāievēro nacionālie un starptautiskie ieteikumi attiecībā uz pareizu pretmikrobu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas lielums ir jāpielāgo atbilstoši pacienta individuālajai reakcijai pret terapiju, vecumam un ķermeņa masai, kā arī slimības veidam un smaguma pakāpei.

Jāievēro šādas ieteicamās devas:

Pieaugušie un pusaudži:

Parastā deva ir 500 mg ik pēc 8 stundām. Medicīnisku indikāciju gadījumā terapijas sākumā var ievadīt 15 mg/kg ķermeņa masas lielu piesātinošo devu.

Bērni līdz 12 gadu vecumam:

Ik pēc 8 stundām ievada pa 7 - 10 mg metronidazola uz kg ķermeņa masas. Tas atbilst 20 - 30 mg metronidazola uz kg ķermeņa masas dienā.

Pacienti ar nieru nepietiekamību

Deva nav jāsamazina, skatīt apakšpunktu 5.2.

Pacienti ar aknu nepietiekamību

Sakarā ar to, ka smagas aknu nepietiekamības gadījumos vielas pusperiods serumā ir ilgāks un plazmas klīrenss ir kavēts, pacientiem ar smagām aknu slimībām ir nepieciešamas mazākas devas (skatīt apakšpunktu 5.2)

Terapijas ilgums:

Terapijas ilgums ir atkarīgs no tās efektivitātes. Vairumā gadījumu pietiekams būs 7 dienas ilgs terapijas kurss. Klīnisku indikāciju gadījumos terapiju var turpināt ilgāk (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Infekciju profilakse pirms un pēc operācijām

Pieaugušie un pusaudži

500 mg, ievadi pabeidzot aptuveni vienu stundu pirms operācijas. Pēc 8 un 16 stundām šo devu atkārtoti.

2 - 11 gadus veci bērni

15 mg/kg, ievadi pabeidzot aptuveni vienu stundu pirms operācijas, pēc tam pa 7,5 mg/kg pēc 8 un 16 stundām.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Vienas pudeles saturs ir jāievada lēnas i. v. infūzijas veidā, t. i., ne ātrāk kā 100 ml 20 minūšu laikā, bet parasti – vienas stundas laikā.

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml pirms lietošanas var arī atšķaidīt, šīs zāles pievienojot i. v. ievadāmajam šķīdinātājam, piemēram, 0,9 % nātrija hlorīda vai 5 % glikozes infūziju šķīdumam. Vienlaicīgai lietošanai ordinētie antibiotiskie līdzekļi ir jāievada atsevišķi.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret metronidazolu vai citiem nitroimidazola atvasinājumiem un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagu aknu bojājumu apstākļos vai asinsrades traucējumu (piemēram, granulocitopēnijas) gadījumā metronidazola 500 mg/100 ml šķīdumu infūzijām ir atļauts ievadīt tikai tad, ja paredzamais ieguvums viennozīmīgi atsver potenciālos riskus.

Sakarā ar stāvokļa pasliktināšanās risku pacientiem ar aktīvām vai hroniskām smagām perifērās vai centrālās nervu sistēmas slimībām metronidazolu ir atļauts lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums viennozīmīgi atsver potenciālos riskus.

Ar metronidazolu ārstētajiem pacientiem ir aprakstītas krampju lēkmes un perifēra neiropātija (pēdējā galvenokārt ir raksturīga ar ekstremitāšu nejutīgumu vai parestēzijām). Patoloģisku neiroloģiska rakstura pazīmju gadījumos ir steidzami jāvērtē ar turpmāku terapiju saistītā ieguvuma un riska attiecība.

Smagu paaugstinātas jutības reakciju (piemēram, anafilaktiska šoka) gadījumā Metronidazole B. Braun 5 mg/ml lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem noteiktajā veidā ir jāsniedz pirmā palīdzība.

Smagas un nepārejošas caurejas, kas parādās terapijas vai dažu tai sekojošo nedēļu laikā, iemesls var būt pseidomembranozs enterokolīts, ko vairumā gadījumu izraisa *Clostridium difficile* (skatīt apakšpunktu 4.8). Šī antibiotisko līdzekļu izraisītā zarnu trakta slimība var būt bīstama dzīvībai un tās gadījumos nekavējoties ir nepieciešama piemērota terapija. Lietot antiperistaltiskos preparātus nav atļauts.

Terapija ar metronidazolu vai zālēm, kuras satur citas nitroimidazola grupas vielas, nedrīkst būt ilgāka par 10 dienām. Pagarināt terapijas laiku ir atļauts tikai atsevišķos specifiskos gadījumos un viennozīmīgas nepieciešamības gadījumos, vienlaikus nodrošinot klīnisku un laboratorisku kontroli. Atkārtota terapija ir pēc iespējas jāierobežo, to veicot tikai atsevišķos specifiskos gadījumos. Šie ierobežojumi ir stingri jāievēro, jo nav iespējams droši izslēgt iespējamu metronidazola izraisītu mutagēnās aktivitātes attīstību un ar dzīvniekiem veikto eksperimentu laikā ir atzīmēta noteiktu veidu audzēju biežuma palielināšanās.

Ilgstoša metronidazola terapija var būt saistīta ar kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu, kas izraisa asinsrades traucējumus. To izpaušmes skatīt apakšpunktā 4.8. Ilgstošas terapijas laikā rūpīgi jākontrolē pacienta asinsaina.

100 ml šo zāļu satur 14 mmol (jeb 322 mg) nātrija jonu. Tas ir jāievēro pacientiem, kuriem ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Ietekme uz laboratoriskajām analīzēm

Metronidazols traucē spektrofotometriski noteikt AsAT, AlAT, LDH, triglicerīdu un glikozes koncentrāciju un rezultātā iegūtās vērtības ir samazinātas.

Metronidazolam ir raksturīga intensīva absorbcija pie viļņa garuma, ar kuru nosaka nikotīnamīda adenīna dinukleotīda (NADH) koncentrāciju. Tādējādi metronidazols var maskēt paaugstinātu aknu enzīmu koncentrāciju, ja to nosaka, izmantojot nepārtrauktas plūsmas metodes, kuru pamatā ir reducētā NADH koncentrācijas samazināšanās procesa beigās. Ir aprakstītas neparasti zemas aknu enzīmu koncentrācijas, tostarp arī to nulles vērtības.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkoholiskie dzērieni

Metronidazola terapijas laikā no alkoholisko dzērienu lietošanas ir jāizvairās, jo ir iespējamās nevēlamas blakusparādības, piemēram, reibonis un vemšana (disulfirāma iedarbībai līdzīgi efekti).

Disulfirāms

Vienlaicīga disulfirāma lietošana var izraisīt apjukuma stāvokļus vai pat psihotiska rakstura reakcijas. No vienlaicīgas abu vielu lietošanas ir jāizvairās.

Busulfāns

Lietošana vienlaikus ar metronidazolu var ievērojami palielināt busulfāna koncentrāciju plazmā. Šis mijiedarbības mehānisms nav aprakstīts. Sakarā ar iespējamu palielinātas busulfāna koncentrācijas plazmā izraisītu toksicitāti un mirstību no lietošanas vienlaikus ar metronidazolu ir jāizvairās.

Takrolīms

Lietošana vienlaikus ar metronidazolu var palielināt takrolīma koncentrāciju asinīs. Iespējamais šādas mijiedarbības mehānisms varētu būt saistīts ar CYP450 3A4 pastarpinātu takrolīma metabolisma nomākumu aknās. Bieži jākontrolē takrolīma koncentrācija asinīs un nieru darbība, atbilstoši pielāgojot tā devu. Minētais īpaši attiecas uz gadījumiem, kad metronidazola terapija tiek sākota vai atcelta pacientiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts ar takrolīmu.

Kumarīna atvasinājumi

Vienlaicīga terapija ar metronidazolu var pastiprināt šo vielu asins koagulāciju nomācošo iedarbību un palielināt asiņošanas risku, ko rada lēnāka to noārdīšanās aknās. Var būt jāpielāgo antikoagulanta deva.

Litija preparāti

Vienlaikus lietojot metronidazolu un litija sāļus, jāievēro piesardzība, jo metronidazola lietošanas laikā ir novērota litija jonu koncentrācijas palielināšanās serumā. Pastāv palielināts nieru darbības traucējumu risks.

Fenitoīns

Metronidazols nomāc vienlaikus lietota fenitoīna metabolismu, t. i., palielinās fenitoīna koncentrācija plazmā. No otras puses, vienlaicīgas fenitoīna lietošanas gadījumā samazinās metronidazola efektivitāte.

Barbiturāti

Fenobarbitāla lietošana var paātrināt metronidazola metabolismu aknās, saīsinot tā plazmas pusperiodu līdz 3 stundām.

Fluoruracils

Metronidazols nomāc vienlaikus lietota fluoruracila metabolismu, t. i., palielinās fluoruracila koncentrācija plazmā.

Cimetidīns

Vienlaicīgi lietots cimetidīns atsevišķos gadījumos var samazināt metronidazola eliminācijas ātrumu un tādējādi palielināt metronidazola koncentrāciju serumā.

Karbamazepīns

Metronidazols var nomākt karbamazepīna metabolismu un rezultātā palielināt tā koncentrāciju plazmā.

Ciklosporīns

Vienlaicīgas ciklosporīna un metronidazola terapijas laikā pastāv risks, ka serumā palielināsies ciklosporīna koncentrācija. Bieži jākontrolē ciklosporīna un kreatinīna koncentrācija.

Amiodarons

Vienlaikus lietojot metronidazolu un amiodaronu, ir novērota QT intervāla pagarināšanās un *torsades de pointes*. Lietojot amiodarona un metronidazola kombinācijas, EKG var būt jākontrolē QT intervāls. Ambulatoriem pacientiem gadījumos, kad tiem parādās simptomi, kuri varētu norādīt uz *torsades de pointes*, piemēram, reibonis, sirdsklauves vai ģībonis, jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

Kontracepcijas līdzekļi

Daži antibiotiskie līdzekļi, zarnu traktā traucējot steroīdo vielu konjugātu hidrolīzi, ko nodrošina baktērijas, un tādējādi samazinot nekonjugēto steroīdo savienojumu molekulu reabsorbciju, atsevišķos gadījumos var vājināt kontracepcijas tablešu iedarbību. Rezultātā plazmā samazinās aktīvo steroīdu koncentrācija. Šī neparastā mijiedarbība ir iespējama sievietēm, kuru organisms kopā ar žulti izvada

daudz steroīdo vielu konjugātu. Anglijā grūtniecība ir aprakstīta aptuveni 60 sievietēm, kuras vienlaikus ar kontracepcijas tabletēm ir lietojušas antibiotiskos līdzekļus, piemēram, ampicilīnu, amoksicilīnu un tetraciklīnu grupas vielas. Pētījumos ar sulfotrimetoprimu, roksitromicīnu un klaritromicīnu ir iegūti negatīvi rezultāti, tomēr datu apjoms ir ļoti mazs.

Mikofenolāta mofetils

Vielas, kuras izmaina kuņģa – zarnu trakta floras īpašības (piemēram, antibiotiskie līdzekļi), var samazināt perorāli ieņemtu mikofenolskābes atvasinājumu biopieejamību. Vienlaicīgas pretinfekciju līdzekļu lietošanas gadījumos ir ieteicams nodrošināt rūpīgu klīnisku un laboratorisku kontroli attiecībā uz mikofenolskābes lietošanas izraisītās imūnās sistēmas funkcijas nomākuma samazināšanās pazīmēm.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Metronidazola lietošanas drošība grūtniecības laikā nav pietiekami pierādīta. Īpaši pretrunīgi ir ziņojumi par tā lietošanu agrīnās grūtniecības stadijās. Dažu pētījumu rezultāti norāda uz anomāliju gadījumu biežuma palielināšanos. Pētījumos ar dzīvniekiem metronidazola teratogēnā ietekme nav pierādīta (skatīt apakšpunktu 5.3).

Grūtniecības 1. trimestra laikā Metronidazole B. Braun 5 mg/ml ir atļauts lietot tikai smagu, dzīvībai bīstamu infekciju ārstēšanai apstākļos, kad nav iespējams izmantot alternatīvus drošākas terapijas veidus. Grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā Metronidazole B. Braun 5 mg/ml ir atļauts lietot arī citu infekciju ārstēšanai, ja vien paredzamais ieguvums viennozīmīgi atsver visus iespējamus riskus.

Zīdīšana

Tā kā metronidazols izdalās mātes pienā, terapijas laikā zīdīšana ir jāpārtrauc. Sakarā ar metronidazola ilgo pusperiodu arī pēc metronidazola terapijas beigām zīdīšanu ir atļauts atsākt tikai pēc 2 - 3 dienām.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pat saskaņā ar norādījumiem lietots metronidazols reakcijas spēju var ietekmēt tik ļoti, ka tiek traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Vēl vairāk tas ir iespējams terapijas sākumā vai vienlaicīgas alkoholisko dzērienu lietošanas gadījumā.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības galvenokārt ir saistītas ar ilgstošu terapiju vai lielu preparāta devu lietošanu. Visbiežāk novērotās parādības ir slikta dūša, patoloģiskas garšas sajūtas un neiropātijas risks ilgstošas terapijas gadījumā.

Turpmākajā uzskaitījumā raksturojot nevēlamo blakusparādību biežumu, ir izmantoti šādi termini:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$

Reti: $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$

Ļoti reti: $< 1/10000$, ieskaitot atsevišķus ziņojumus

Nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: metronidazola terapijas laikā novēro leikocītu un trombocītu skaita samazināšanos (leikopēniju, granulocitopēniju un trombocitopēniju).

Nezināmi: agranulocitoze, aplastiska anēmija.

Ilgstošas terapijas laikā ir obligāti jākontrolē asinsaina.

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: galvassāpes, vertigo, miegainība vai bezmiegs, ataksija, krampji, perifēra neiropātija (tās izpausmes ir parestēzijas, sāpes, nepatīkamas sajūtas un ekstremitāšu tirpšana).

Ļoti reti: encefalopātija.

Ja parādās perifēras neiropātijas pazīmes, nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts.

Acu slimības

Retāk: redzes traucējumi, redzes dubultošanās, miopija.

Nezināmi: okulogēriskā krīze.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: vemšana, slikta dūša, caureja, glosīts un stomatīts, rūgtas atraugas, spiediena sajūta kuņģa rajonā, viegla šķebinašana, ēstgribas zudums, metāliska garša mutē, mēles aplikums.

Ļoti reti: smaga nepārejoša caureja terapijas laikā un pēc tās beigām, kas var norādīt uz pseidomembranozu kolītu (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Nezināmi: pankreatīts.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Retāk: tumšs urīns (sakarā ar metronidazola metabolīta klātbūtni).

Ļoti reti: dizūrija, cistīts un urīna nesaturēšana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: locītavu sāpes, muskuļu sāpes.

Infekcijas un parazitozes

Reti: *Candida* izraisītas superinfekcijas dzimumorgānos.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: vēnas kairinājums (līdz pat tromboflebītam) pēc intravenozas ievades.

Reti: vājuma stāvokļi.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Retāk: palielināta transamināžu un bilirubīna koncentrācija serumā.

Ļoti reti: hepatīts, dzelte.

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: vieglas vai vidēji smagas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, nieze, nātrene, *erythema multiforme*, angioneirotiska tūska un zāļu lietošanas izraisīts drudzis.

Ļoti reti: smagas akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas: anafilaksija līdz anafilaktiskam šokam.

Nezināmi: STĪVENSE – DŽONSONA sindroms.

Divu pēdējo reakciju gadījumā ir nepieciešama tūlītēja terapeitiska iejaukšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psihiskie traucējumi

Retāk: Apjukuma stāvokļi, aizkaitināmība, depresija.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšanas simptomi var būt apakšpunktā 4.8 aprakstītās nevēlamās blakusparādības.

Pirmā palīdzība un antidoti

Specifisks terapijas veids vai antidots, ko būtu iespējams lietot ievērojamas metronidazola pārdozēšanas gadījumos, nav zināms.

Nepieciešamības gadījumā metronidazolu ir iespējams efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiskie pretinfekciju līdzekļi – imidazola atvasinājumi, ATĶ kods: J01X D01

Metronidazols pieder nitroimidazola grupas vielām. Jūtīgo protozoju un obligāti anaerobo baktēriju šūnās tas reducējas, veidojot acetamīdu un N-(2'-hidroksietil)-oksamīdskābi. Mijiedarbība ar DNS vielas iedarbības skartajos mikroorganismos izraisa šīs nukleīnskābes sintēzes nomākumu, tādējādi nogalinot patogēno mikroorganismu. Vielas antibakteriālais spektrs ietver gan anaerobās gramnegatīvās nūjiņas, gan grampozitīvās sporas veidojošās nūjiņas, kā arī anaerobos grampozitīvos kokus, dažus fakultatīvi anaerobos mikroorganismus un dažus protozojus.

Pēc EUCAST noteiktajiem minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) maiņas punktiem jutīgie, vidējie jutīgie un rezistentie mikroorganismi iedalās šādi ($J \leq R >$):

Grampozitīvie anaerobie mikroorganismi (4/4)

Gramnegatīvie anaerobie mikroorganismi (4/4)

Jūtīgo un rezistentu mikroorganismu saraksts.

Informācijas avots: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Vācija, 2006. gada novembris:

Sugas, kuras parasti ir jutīgas

Grampozitīvie aerobie mikroorganismi

Actinomyces israeli°

Anaerobie mikroorganismi

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile°

Clostridium perfringens °^Δ

Fusobacterium sugas °

Gardnerella vaginalis°

Peptococcus sugas°

Peptostreptococcus sugas °

Porphyromonas sugas °

Prevotella sugas

Veillonella sugas °

Citi mikroorganismi

Entamoeba histolytica°

Giardia lamblia°

Trichomonas vaginalis°

Sugas, kuru iegūtā rezistence var radīt grūtības

Gramnegatīvie aerobie mikroorganismi

Helicobacter pylori

Dabīgi rezistentie mikroorganismi

Visi aerobie un fakultatīvi anaerobie mikroorganismi

° Šo tabulu publicēšanas laikā nebija pieejami jaunākie dati. Primārajā literatūrā, standarta atsauces literatūrā un terapeitiskajos ieteikumos ir pieņemts, ka šīs sugas ir jutīgas.

Δ Ir atļauts lietot tikai pacientiem ar alerģiju pret penicilīnu.

Mehānismi, kuri nosaka rezistenci pret metronidazolu

Mehānismi, kuri nosaka rezistenci pret metronidazolu, joprojām ir vāji izprasti.

H. pylori šūnās *rdxA* un *frxA* gēni kodē metronidazola aktivācijai nepieciešamās reduktāzes un šo gēnu inaktivācijas rezultātā iestājas rezistence pret metronidazolu.

Par vēl vienu rezistences mehānismu, kas ir raksturīgs *B. fragilis*, uzskata, ka tā pamatā ir nim gēnu kodēta nitroimidazola reduktāze. Pētījumos ar *B. fragilis* celmiem ar nim gēnu un bez tā meklējot pierādījumus ierosinātai rezistencei pret metronidazolu, ir pierādīts, ka pret metronidazolu ir rezistenti ne tikai nim pozitīvie celmi, bet arī nim negatīvie. Tas norāda uz to, ka rezistenci nosaka ar nim gēniem nesaistīti mehānismi.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar to, ka Metronidazole B. Braun 5 mg/ml ievada intravenozas infūzijas veidā, tā biopieejamība ir 100 %.

Izkliede:

Pēc injekcijas metronidazols plaši izkļiedējas ķermeņa audos. Metronidazols nonāk lielākajā daļā ķermeņa audu un šķidrumu, tostarp arī žultī, kaulos, galvas smadzeņu abscesos, CSS, aknās, siekalās, sēklas šķidrumā un maksts izdalījumos. Šeit sasniegtā vielas koncentrācija ir līdzīga koncentrācijai plazmā. Metronidazols difundē arī caur placentu un ir konstatēts mātes pienā, kur tā koncentrācija atbilst koncentrācijai serumā. Ar proteīniem saistās mazāk par 20 % vielas un tās šķīstamais izkļiedes tilpums ir 36 l.

Biotransformācija:

Metronidazols metabolizējas aknās, oksidējoties tā molekulas sānu ķēdei un veidojoties glikuronīdam. Starp metronidazola metabolītiem ir skābes oksidēts savienojums, hidroksiatvasinājums un glikuronīds. Serumā galvenais metabolīts ir hidroksilētais metabolīts, bet urīnā – skābais metabolīts.

Eliminācija:

Aptuveni 80 % vielas tiek izvadīti kopā ar urīnu, bet metronidazola formā – mazāk par 10 %. Neliela daudzuma ekskrecija notiek caur aknām. Eliminācijas pusperiods ilgst aptuveni 8 (6 - 10) stundas.

Farmakokinētisko īpašību raksturojums specifiskās pacientu grupās:

Nieru nepietiekamība vielas ekskreciju kavē nenozīmīgi.

Smagu aknu slimību gadījumos ir paredzams kavēts plazmas klīrenss un ilgāks (līdz 30 stundām) vielas pusperiods serumā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pēc 26 - 80 nedēļas ilgas atkārtotu devu ievades žurku tēviņiem sēklinieku un prostatas hipertrofija tika novērota tikai pēc lielu devu ievades. Suņiem pēc atkārtotām devām toksicitātes izpausmes bija ataksija un trīce. Pētījumos ar pērtiķiem pēc gadu ilgas preparāta ievades tika novērots no devas lieluma atkarīgs aknu šūnu deģenerācijas pieaugums.

Pēc metronidazola molekulas nitrogrupas reducēšanās vielai ir mutagēna ietekme uz baktēriju šūnām. *In vitro* un *in vivo* metodoloģiski pareizi veiktu pētījumu laikā nav konstatēti nekādi fakti, kas liecinātu par mutagēnu ietekmi uz zīdītāju šūnām. Ar metronidazolu ārstēto pacientu limfocītu pētījumu laikā nav konstatēti nekādi fakti, kas liecinātu par DNS bojājumus izraisošu iedarbību.

Ir iegūti fakti, kas liecina par audzējus izraisošu iedarbību uz žurkām un pelēm. Pelēm pēc perorālas preparāta ievades ir novērots plaušu audzēju gadījumu biežuma pieaugums. Tomēr ņemiet vērā, ka šī parādība nav saistīta ar genotoksicitāti, jo dažādos transgēnisku peļu orgānos, tostarp arī plaušās, pēc lielu metronidazola devu ievades mutāciju gadījumu biežuma palielināšanās nav novērota.

Pētījumos ar žurkām un trušiem teratogēna vai cita veida embriotoksiska iedarbība nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds

Nātrija hidrogēnfosfāta dodekahidrāts

Citronskābes monohidrāts

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Izplatīšanai iepakota preparāta uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc iepakojuma pirmās atvēršanas

Neizlietotie atlikumi ir jāiznīcina un tos nav atļauts uzglabāt vēlākai lietošanai.

Saskaņā ar norādījumiem atšķaidīta preparāta uzglabāšanas laiks

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, parasti uzglabāšanas laikam 2 - 8° C temperatūrā nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Lai sargātu no gaismas, pudeles ir jāuzglabā ārējā kartona iepakojumā. Atšķaidīta preparāta uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Šis preparāts ir pieejams zema blīvuma polietilēna pudelēs pa 100 ml. Ir pieejami iepakojumi pa 10 vai 20 pudelēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Īpašu prasību nav.

Citi norādījumi par darbu ar preparātu:

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotie atlikumi ir jāiznīcina.

Preparātu ir atļauts atšķaidīt ar 0,9 % nātrija hlorīda vai 5 % glikozes infūziju šķīdumiem. Atšķaidīšanas laikā ir jāievēro parastie ar aseptikas prasībām saistītie piesardzības pasākumi.

Preparātu ir atļauts lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs un nav redzamas pudeles vai tās aizbāžņa bojājumu pazīmes.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Vācija

Pasta adrese:
34209 Melsungen, Vācija

Tālrs.: +49/5661/71-0
Fakss: +49/5661/71-4567

- 8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**
- 9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**
- 10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**