

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Polpharma, 250 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glukoza.

Każda tabletki zawiera 6,60 mg glukozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki białe, z odcieniem żółtawym, żółknące pod wpływem światła, okrągłe, obustronnie płaskie, z linią z jednej strony.

Linia na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w przedstawionych niżej wskazaniach.

- Leczenie zakażeń bakteriami beztlenowymi z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, ziarniaki beztlenowe i *Gardnerella vaginalis*, a także pierwotniakami *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium*.
- Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym wywołanym bakteriami beztlenowymi, szczególnie gatunkami z rodzaju *Bacteroides* i *Streptococcus*.
- Leczenie w zakażeniach wywołanych bakteriami beztlenowymi (posocznica, bakteremia, zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie płuc, zapalenie szpiku, gorączka połogowa, ropień w obrębie miednicy mniejszej, zapalenie przymacicza, zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych).
- Rzęsistkowica układu moczowo-płciowego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.
- Bakteryjne zapalenie pochwy.
- Pełzakowica (ameboza).
- Giardioza (lamblioza).
- Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł.
- Ostre zakażenia okołozębowe.
- Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny (zakażenia bakteriami beztlenowymi).
- W skojarzeniu z innymi zalecanymi produktami leczniczymi w leczeniu wrzodu trawiennego z jednoczesnym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Poniżej przedstawiono zwykle zalecane dawkowanie.

### ***Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym wywołanym przez bakterie beztlenowe***

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: początkowo 1000 mg (4 tabletki 250 mg) w dawce jednorazowej, następnie 250 mg 3 razy na dobę, do czasu głodówki przedoperacyjnej.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: od 20 do 30 mg/kg mc. w postaci pojedynczej dawki podanej 1 do 2 godzin przed zabiegiem.

Noworodki urodzone przed 40. tygodniem ciąży: 10 mg/kg mc. w dawce pojedynczej przed operacją.

### ***Zakażenia bakteriami beztlenowymi***

Lecznico metronidazol można stosować jako jedyny produkt lub łącznie z innymi produktami przeciwbakteryjnymi. Przeciętny okres leczenia nie powinien trwać dłużej niż 7 dni.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 lub 2 tabletki 250 mg 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 8 tygodni do 12 lat: zwykle dawka dobową wynosi 20 do 30 mg/kg mc. jako dawka pojedyncza lub podzielona na dawki wynoszące 7,5 mg/kg mc. podawane co 8 godzin. Dawka dobową może być zwiększona do 40 mg/kg mc., w zależności od nasilenia zakażenia. Czas trwania leczenia wynosi zwykle 7 dni.

Dzieci w wieku poniżej 8 tygodni życia: 15 mg/kg mc. na dobę jako dawka pojedyncza lub podzielona na dawki wynoszące 7,5 mg/kg mc. podawane co 12 godzin.

U noworodków urodzonych przed 40. tygodniem ciąży podczas pierwszego tygodnia życia może wystąpić kumulacja metronidazolu, dlatego po kilku dniach stosowania należy kontrolować stężenie metronidazolu w surowicy.

### ***Rzęsistkowica***

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg w pojedynczej dawce lub 250 mg 3 razy na dobę przez 7 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni.

*Uwaga:* leczenie przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat: 40 mg/kg mc. doustnie w dawce pojedynczej lub od 15 do 30 mg/kg mc. na dobę podzielone na 2-3 dawki przez 7 dni. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 2000 mg.

### ***Bakteryjne zapalenie pochwy***

Dorośli: 500 mg (2 tabletki 250 mg) rano i wieczorem przez 7 dni lub 2000 mg w dawce pojedynczej (jednorazowo).

Młodzież: 2000 mg w dawce pojedynczej (jednorazowo).

### ***Pelzakowica (ameboza)***

Dorośli: 750 mg (3 tabletki 250 mg) trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Młodzież i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg do 750 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 250 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Alternatywny sposób dawkowania w tym wskazaniu (dawka wyrażona w mg na kg mc.):

od 35 do 50 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych przez 5 do 10 dni, nie przekraczając 2400 mg na dobę.

### ***Giardia (lamblioza)***

Dorośli: 250 mg trzy razy na dobę przez 5-7 dni lub 2000 mg raz na dobę przez 3 dni.

Młodzież i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg raz na dobę przez 3 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 10 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 1000 mg raz na dobę przez 3 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 7 lat: 750 mg raz na dobę przez 3 dni.

Dzieci w wieku od 1 roku do 3 lat: 500 mg raz na dobę przez 3 dni.

Alternatywny sposób dawkowania w tym wskazaniu (dawka wyrażona w mg na kg mc.):

od 15 do 40 mg/kg mc. na dobę podzielone na 2-3 dawki.

### ***Eradykacja Helicobacter pylori***

Metronidazol stosuje się przez co najmniej 7 dni w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zalecanymi w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Dorośli: 500 mg (2 tabletki 250 mg) od 2 do 3 razy na dobę przez 7-14 dni.

Dzieci i młodzież: 20 mg/kg mc. na dobę, nie więcej niż 500 mg dwa razy na dobę przez 7-14 dni.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z oficjalnymi wytycznymi.

### ***Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł***

Dorośli: 250 mg 2-3 razy na dobę przez 3 dni.

Dzieci: od 35 do 50 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych przez 3 dni.

### ***Ostre zakażenia okołozębowe***

Dorośli: 250 mg 2-3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Niemowlętom i dzieciom o masie ciała mniejszej niż 10 kg należy podawać proporcjonalnie mniejsze dawki.

### ***Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny***

Dorośli: 500 mg 2 razy na dobę przez 7 dni.

### ***Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby***

Metronidazol jest metabolizowany głównie na drodze utleniania w wątrobie. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby metronidazol metabolizowany jest powoli, czego skutkiem może być kumulowanie się metronidazolu i jego metabolitów w organizmie. Produkt może kumulować się w znacznym stopniu u pacjentów z encefalopatią wątrobową, a osiągnięte duże stężenia metronidazolu w osoczu mogą wywołać objawy encefalopatii. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy zmniejszyć całkowitą dobową dawkę metronidazolu do 1/3 i podawać ją w jednorazowej dawce dobowej.

### ***Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek***

W niewydolności nerek biologiczny okres półtrwania metronidazolu nie zmienia się. Zmniejszenie dawek produktu nie jest więc konieczne. U pacjentów poddawanych hemodializie metronidazol i jego metabolity są usuwane w ciągu 8 godzin trwania dializy. Natychmiast po dializie metronidazol należy podać pacjentowi powtórnie. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej przerywanej lub ambulatoryjnej ciągłej nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

### ***Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku***

U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, szczególnie podczas podawania dużych dawek.

### **Sposób podawania**

UWAGA! Tabletki można rozkruszyć, aby ułatwić podawanie dzieciom.

Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne 5-nitroimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pierwszy trymestr ciąży.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Metronidazol nie wykazuje bezpośredniego działania bakteriobójczego w stosunku do bakterii tlenowych i względnych beztlenowców.
- Zakażenie dwoinką rzeżączki może nadal się utrzymywać, mimo eliminacji zakażenia *Trichomonas vaginalis*.

- Należy poinformować pacjenta, że przyjmowanie metronidazolu może spowodować ciemniejsze zabarwienie moczu.
- Ze względu na niewystarczające dowody dotyczące ryzyka mutagenności u ludzi (patrz punkt 5.3), należy dokładnie rozważyć, czy konieczne jest stosowanie metronidazolu przez okres dłuższy niż zwykle zalecany.
- Podczas stosowania metronidazolu zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), patrz punkt 4.8. Większość zgłoszonych przypadków SJS wystąpiła w okresie 7 tygodni od rozpoczęcia leczenia metronidazolem. Należy poinformować pacjenta o objawach i uważnie obserwować u niego reakcje skórne. Jeśli wystąpią objawy SJS lub TEN (np. objawy grypopodobne, postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.8).
- Metronidazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z czynną lub przewlekłą chorobą ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów neurologicznych.
- Należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują takie objawy niepożądane, jak obwodowa lub uogólniona neuropatia (m.in. parestezje, ataksja, zawroty głowy, napady drgawkowe).
- Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpiły zaburzenia neurologiczne (drętwienie, mrowienie kończyn lub drgawki), można kontynuować podawanie produktu leczniczego tylko wtedy, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko powikłań.
- Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz encefalopatią wątrobową (patrz punkt 4.2).
- Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych kortykosteroidami oraz podatnych na występowanie obrzęków.
- Jeśli u pacjenta przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia metronidazolem stwierdzono znaczne nieprawidłowości w obrazie krwi i wzorze odsetkowym, należy go pozostawić pod obserwacją, jeśli konieczne będzie u niego powtórne zastosowanie metronidazolu.
- W czasie leczenia należy kontrolować u pacjenta obraz krwi, szczególnie liczbę leukocytów. Jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 10 dni, kontrola taka jest bezwzględnie konieczna.
- Po zastosowaniu metronidazolu może wystąpić kandydoza w obrębie jamy ustnej, pochwy i przewodu pokarmowego i konieczne jest wtedy zastosowanie odpowiedniego leczenia.
- Pacjenta należy poinformować, że nie należy spożywać alkoholu podczas i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu leczenia metronidazolem, gdyż może wystąpić reakcja disulfiramowa (patrz punkt 4.5).
- Metronidazol może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych (AspAT, AlAT, LDH, trójglicerydy, glukoza).
- Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem w postaci do podawania ogólnoustrojowego u pacjentów z zespołem Cockayne'a, odnotowano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem. Dlatego w tej grupie pacjentów metronidazol można stosować jedynie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne. Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania oraz po jej zakończeniu należy wykonać testy wątrobowe, aby upewnić się, że czynność wątroby mieści się w granicach normy lub że został osiągnięty poziom wartości początkowych. Jeśli parametry czynności wątroby będą znacznie podwyższone, należy zaprzestać stosowania produktu. Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby natychmiast przerwali przyjmowanie metronidazolu oraz zgłosili swojemu lekarzowi wszelkie objawy, mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby.
- Produkt zawiera glukozę. Każda tabletkę zawiera 6,60 mg glukozy. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

- Metronidazol nasila toksyczne działanie alkoholu. Spożycie alkoholu w czasie leczenia tym produktem leczniczym może wywołać niepożądane reakcje, takie jak: uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuchu. Należy poinformować pacjenta, że nie należy spożywać alkoholu podczas i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu leczenia metronidazolem, gdyż może wystąpić reakcja disulfiramowa (uderzenia gorąca, wymioty, tachykardia).
- Notowano nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych typu warfaryny podczas jednoczesnego stosowania z metronidazolem. Może być konieczne zmniejszenie dawki leków przeciwzakrzepowych. Należy kontrolować czas protrombinowy. Nie stwierdzono interakcji z heparyną.
- Leki aktywujące enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. fenytoina i fenobarbital, przyspieszają wydalanie metronidazolu, skracając okres półtrwania do ok. 3 godzin, co prowadzi do zmniejszenia jego stężenia w surowicy, natomiast leki zmniejszające aktywność enzymów wątrobowych (np. cymetydyna) mogą wydłużać okres półtrwania metronidazolu.
- Podczas stosowania soli litu razem z metronidazolem obserwowano zatrzymanie soli litu w organizmie z jednoczesną możliwością uszkodzenia nerek. Przed rozpoczęciem stosowania metronidazolu należy odstawić sole litu lub zmniejszyć ich dawki. U pacjentów stosujących sole litu, należy podczas leczenia metronidazolem kontrolować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z terfenadyną i astemizolem i wywołać działania niepożądane dotyczące układu krążenia (w zapisie ekg wydłużenie odstępu QT, arytmie itp.).
- Jednoczesne podawanie metronidazolu i disulfiramu może niekiedy wywołać ostre psychozy i dezorientację. Leczenie metronidazolem można rozpocząć dopiero po upływie 2 tygodni po zakończeniu leczenia disulfiramem.
- Metronidazol może zwiększać stężenie busulfanu w osoczu, co może prowadzić do ciężkiej toksyczności busulfanu.
- Metronidazol należy do inhibitorów cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4) i z tego względu może zmniejszać metabolizm produktów, które są metabolizowane przez ten enzym.
- Metronidazol zmniejsza klirens 5-fluorouracylu, przez to może zwiększać jego toksyczność.
- U pacjentów otrzymujących cyklosporynę występuje ryzyko wzrostu stężenia cyklosporyny w surowicy. Jeżeli jednoczesne stosowanie cyklosporyny z metronidazolem jest konieczne, należy ściśle kontrolować stężenia cyklosporyny i kreatyniny w surowicy.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: amiodaron, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, sparfloksacyna, erytromycyna, klarytromycyna, meflokina, ketokonazol, cyzapryd, tamoksyfen, donepezil, haloperydol, pimozyd, tiorydazyna, mezorydazyna.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania metronidazolu u kobiet w ciąży.

Metronidazol przenika barierę łożyska.

Stosowanie metronidazolu jest przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży produkt leczniczy można stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania u matki przewyższają ryzyko szkodliwego wpływu na płód.

##### Karmienie piersią

Metronidazol przenika do mleka kobiecego, osiągając stężenia bliskie stężeniom leku w osoczu.

W okresie karmienia piersią nie należy podawać produktu. Jeśli jednak leczenie jest konieczne, należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy, dezorientacji, omamów, drgawek lub przemijających zaburzeń widzenia. Zaleca się, aby nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Ciężkie działania niepożądane występują rzadko przy stosowaniu zalecanych schematów leczenia. Jeśli lekarz chce stosować długotrwałą terapię w leczeniu stanów przewlekłych, przez okresy dłuższe niż zalecane, powinien rozważyć stosunek ewentualnych korzyści terapeutycznych do ryzyka neuropatii obwodowej.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko:

- agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia.

Częstość nieznana:

- leukopenia.

### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

- anafilaksja.

Częstość nieznana:

- obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, gorączka.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana:

- jadłowstręt.

### Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko:

- zaburzenia psychotyczne, w tym stany splątania i omamy.

Częstość nieznana:

- nastroj depresyjny.

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko:

- encefalopatia (np. stany splątania, gorączka, ból głowy, omamy, porażenie, wrażliwość na światło, zaburzenia widzenia i ruchu, sztywność karku) i podostry zespół mózdkowy (np. zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu, oczopląs i drżenie), mogące ustąpić po zaprzestaniu podawania produktu;
- senność, zawroty głowy, drgawki, bóle głowy.

Częstość nieznana:

- obwodowa neuropatia czuciowa lub przemijające napady padaczkopodobne notowane podczas intensywnego i (lub) długotrwałego leczenia metronidazolem; w większości przypadków neuropatia ustępowała po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki metronidazolu;
- aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

### Zaburzenia oka

Bardzo rzadko:

- zaburzenia widzenia, takie jak podwójne widzenie i krótkowzroczność, w większości przypadków przemijające.

Częstość nieznana:

- neuropatia nerwu wzrokowego lub zapalenie nerwu wzrokowego.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Częstość nieznana:

- zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, włochaty język, nudności, wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból w nadbrzuszu i biegunka.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Bardzo rzadko:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej), cholestatyczne lub mieszane zapalenie wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczka i zapalenie trzustki, ustępujące po odstawieniu produktu;
- notowano przypadki niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepienia narządu u pacjentów leczonych metronidazolem w połączeniu z innymi antybiotykami.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo rzadko:

- wysypka, wykwity krostkowe, świąd, zaczerwienienie.

Częstość nieznana:

- rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo rzadko:

- bóle mięśni, bóle stawów.

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko:

- ciemniejsze zabarwienie moczu (spowodowane przez metabolity metronidazolu).

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Częstość nieznana:

- ból w pochwie i zakażenie drożdżakami.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Dawka metronidazolu śmiertelna dla ludzi nie jest znana.

W pojedynczych przypadkach po zastosowaniu doustnym metronidazolu w dawce 6 do 10,4 g co drugi dzień przez 5-7 dni obserwowano objawy neurotoksyczności, w tym również stany drgawkowe i neuropatie obwodowe.

Po zastosowaniu jednorazowym 15 g metronidazolu występowały nudności, wymioty i bezład ruchowy.

### Leczenie przedawkowania

W razie zatrucia stosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw pierwotniakom, pochodne nitroimidazolu, kod ATC: P01AB01

Metronidazol jest pochodną 5-nitroimidazolu o działaniu przeciwpierwotniakowym i przeciwbakteryjnym.

#### Mechanizm działania

Metronidazol łatwo przenika do organizmów jednokomórkowych, pierwotniaków i bakterii, nie przenika do komórek ssaków. Potencjał oksydoredukcyjny metronidazolu jest niższy niż ferredoksyny, białka transportującego elektrony. Białko to występuje w organizmach beztlenowych i ubogich w tlen. Różnica potencjałów powoduje redukcję grupy nitrowej metronidazolu. Zredukowana postać metronidazolu powoduje z kolei rozerwanie łańcucha DNA w tych organizmach.

Działa na *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* i *Balantidium coli*.

Działa również silnie bakteriobójczo na bakterie beztlenowe:

- Gram-ujemne pałeczki: *Bacteroides species*, w tym na grupę *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*,
- Gram-dodatnie pałeczki: *Eubacterium*, *Clostridium*,
- Gram-dodatnie ziarniaki: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Metronidazol nie działa bakteriobójczo na większość bakterii tlenowych i względnie beztlenowych ani na grzyby i wirusy.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Metronidazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (min. 80%). Tylko w niewielkich ilościach wchłania się po podaniu dopochwowym.

Po podaniu dawki 250 mg, 500 mg lub 2 g zdrowym ochotnikom stężenie maksymalne w osoczu występuje w czasie 1-3 godzin i wynosi odpowiednio 4,6-6,5 µg/ml, 11,5-13 µg/ml i 30-45 µg/ml. Pokarm zmniejsza szybkość wchłaniania i stężenie maksymalne metronidazolu w surowicy.

Około 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

#### Dystrybucja

Metronidazol rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym w żółci, w kościach, w ślinie, w płynie otrzewnowym, w wydzielinie pochwy, w płynie nasiennym, w płynie mózgowo-rdzeniowym, w tkankach mózgu i wątroby. Przekracza również barierę łożyska i przenika do mleka matki w stężeniu podobnym do stężenia występującego w osoczu.

Biologiczny okres półtrwania metronidazolu ( $T_{0,5}$ ) u dorosłych z prawidłową czynnością nerek i wątroby wynosi 6-8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania metronidazolu może się wydłużyć.

#### Metabolizm

Średnio 30-60% doustnie podanego metronidazolu ulega przemianie w wątrobie w procesie hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Główny metabolit 2-hydroksymetronidazol działa również przeciwbakteryjnie i przeciwpierwotniakowo.

#### Eliminacja

Metronidazol i jego metabolity wydalają się głównie przez nerki 60-80%. Natomiast z kałem wydalają się tylko 6-15% podanej dawki. Klirens nerkowy produktu wynosi 70-100 ml/min. Mocz może



przybierać ciemne lub czerwono-brązowe zabarwienie z powodu rozpuszczalnych w wodzie barwników, które są produktami metabolizmu metronidazolu.

Z nielicznych danych wynika, że u pacjentów w podeszłym wieku wydalanie nerkowe metronidazolu jest zmniejszone.

Metronidazol można usunąć metodą hemodializy, natomiast dializa otrzewnowa nie jest skuteczna.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Mutagenność

W badaniach *in vitro* metronidazol wykazywał działanie mutagenne, którego nie obserwowano w badaniach *in vivo* na ssakach.

W długotrwałych badaniach na myszach i szczurach wykazano, że metronidazol podany doustnie działa mutagennie. Działania takiego nie obserwowano w badaniach na chomikach.

#### Kancerogenność

W kilku badaniach na myszach, którym podawano metronidazol rozwinęły się nowotwory płuc.

U samców myszy otrzymujących metronidazol w dużych dawkach (500 mg/kg mc. na dobę) obserwowano znaczący wzrost częstości występowania złośliwych guzów wątroby.

W badaniu, w którym myszy otrzymywały metronidazol przez okres całego życia wzrosła częstotliwość występowania złośliwej postaci chłoniaka i nowotworów płuc.

W badaniach na szczurach otrzymujących długotrwale doustnie metronidazol nastąpił znaczący wzrost częstości występowania różnych postaci nowotworów u samic, szczególnie raka sutka i wątroby.

#### Teratogenność

Metronidazol nie uszkadzał płodów po podaniu ciężarnym szczurom w dawce pięciokrotnie większej od stosowanej u ludzi.

Metronidazol podawany dootrzewnowo ciężarnym myszom w dawce stosowanej u ludzi działał toksycznie na płód, nie działał toksycznie po podaniu doustnym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia ziemniaczana

Żelatyna

Głukoza ciekła

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC, zawierające 20 tabletek, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1602

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.1965 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03.10.2019 r.

*Tekst Charakterystyki zgodny z decyzją URPL z dn. 03.10.2019 r.*