

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol 0,5% Polpharma, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 5 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Każda ampułka 20 ml zawiera 100 mg metronidazolu.

Każdy pojemnik 100 ml zawiera 500 mg metronidazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każdy ml roztworu zawiera 3,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Przezroczysty roztwór o lekko żółtawozielonkawym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w następujących wskazaniach:

- Leczniczo w zakażeniach bakteriami beztlenowymi z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veilonella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*: posocznica, bakteriemia, zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie płuc, zapalenie szpiku, gorączka połogowa, ropień w obrębie miednicy mniejszej, zapalenie przymacicza, zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych.
- Profilaktyka okołoperacyjna zakażeń spowodowanych bakteriami beztlenowymi szczególnie gatunkami z rodzaju *Bacteroides* i *Streptococcus*.
Produkt zmniejsza częstość występowania zakażeń pooperacyjnych powodowanych przez bakterie beztlenowe.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

W leczeniu zakażeń bakteriami beztlenowymi:

Metronidazol podaje się dożylnie na początku leczenia u pacjentów, których objawy uniemożliwiają stosowanie doustne.

Dorośli i młodzież powyżej 12 lat: dożylnie 100 ml 0,5% roztworu metronidazolu (500 mg

metronidazolu), co 8 godzin. Produkt należy podawać nie szybciej niż 5 ml/min. Maksymalna dożylna dawka dobową metronidazolu dla dorosłych wynosi 4 g. Lek stosuje się najczęściej przez 7 dni, chociaż w ciężkich zakażeniach bakteriami beztlenowymi nawet przez 2-3 tygodnie.

Dzieci powyżej 8 tygodni do 12 lat: zwykle dawka dobową wynosi 20-30 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 terapii wynosi zwykle 7 dni.

Dzieci poniżej 8. tygodnia 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 wcześniaków urodzonych przed 40. tygodniem ciąży, kumulacja metronidazolu może ujawnić się podczas pierwszego tygodnia życia, dlatego należy monitorować stężenie metronidazolu w surowicy po kilku dniach stosowania.

Profilaktyka zakażeń pooperacyjnych wywołanych przez bakterie beztlenowe:

Szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych okrężnicy, odbytnicy lub zabiegów ginekologicznych. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć na 5-10 minut przed zabiegiem operacyjnym.

Dorośli i młodzież powyżej 12 lat: dożylnie 100 ml 0,5% roztworu metronidazolu (500 mg metronidazolu) w powolnym wlewie kroplowym.

Kolejne, takie same dawki 0,5% roztworu metronidazolu stosować co 8 godzin do czasu przejścia, tak szybko jak to możliwe, na leczenie doustne.

Dzieci poniżej 12 lat: 20-30 mg/kg mc. w postaci pojedynczej dawki podanej 1-2 godziny przed zabiegiem.

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

Zapobiegawczo stosować lek nie dłużej niż 12 godzin po zabiegu chirurgicznym.

Bakteryjne zapalenie pochwy:

Młodzież: 400 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni lub 2000 mg w dawce pojedynczej.

Rzęsistkowica:

Dorośli i dzieci powyżej 10 lat: 2000 mg w pojedynczej dawce lub w dawce 200 mg 3 razy na dobę przez 7 dni lub 400 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni.

Uwaga: leczenie przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych.

Dzieci poniżej 10 lat: 40 mg/kg mc. doustnie w dawce pojedynczej lub 15-30 mg/kg mc. na dobę podzielone na 2-3 dawki przez 7 dni, nie przekraczając 2000 mg/dawkę.

Giardiaza (lamblioza):

Dorośli i dzieci powyżej 10 lat: 2000 mg raz na dobę przez 3 dni lub 400 mg trzy razy na dobę przez 5 dni, lub 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 10 dni.

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

Dzieci od 3 do 7 lat: 600 mg do 800 mg raz na dobę przez 3 dni.

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

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

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

Pełzakowica (ameboza):

Dorośli i dzieci powyżej 10 lat: 400 mg do 800 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Dzieci od 7 do 10 lat: 200 mg do 400 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Dzieci od 3 do 7 lat: 100 mg do 200 mg cztery razy na dobę, przez 5-10 dni.

Dzieci od 1 do 3 lat: 100 mg do 200 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

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

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

Eradykacja *Helicobacter pylori*:

Populacja pediatryczna:

Jako część terapii skojarzonej, 20 mg/kg na dobę nie przekraczając 500 mg dwa razy na dobę przez 7-14 dni. Należy zapoznać się z oficjalnymi wytycznymi przed rozpoczęciem leczenia.

Sposób podawania:

Metronidazol 0,5% Polpharma może być podawany dożylnie w postaci nie rozcieńczonej lub (u pacjentów otrzymujących dożylnie płyny infuzyjne) rozcieńczony w odpowiedniej ilości 0,9% roztworu chlorku sodu, 5% roztworu glukozy, 5% roztworu glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu, 20 i 40 mmol/l roztworu chlorku potasu (roztwór do infuzji należy przygotować bezpośrednio przed zastosowaniem).

Pojemnik polietylenowy po sprawdzeniu szczelności oraz zerwaniu folii zabezpieczającej należy podłączyć do zestawu z igłą dwukanałową.

Roztwór pozostały po infuzji nie może być powtórnie użyty. Nie należy stosować produktu w razie wystąpienia widocznych zmian.

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 efektem może być kumulowanie się metronidazolu i jego metabolitów w organizmie. Produkt może kumulować się w znacznym stopniu u pacjentów z encefalopatią wątrobową, a osiągnięte wysokie stężenia metronidazolu w osoczu mogą wywołać objawy encefalopatii. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy zmniejszyć całkowitą dobową dawkę metronidazolu do 1/3, a wyliczoną ilość produktu podawać 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:

Produkt leczniczy powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania dużych dawek.

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.
- Istnieje ryzyko, że pomimo eliminacji *Trichomonas vaginalis* zakażenie gonokokowe może nadal się utrzymywać.
- Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie metronidazolu może spowodować ciemniejsze zabarwienie moczu.
- Ze względu na niewystarczające dowody występowania ryzyka mutagenności u ludzi (patrz punkt 5.3), należy dokładnie rozważyć stosowanie metronidazolu przez dłuższy niż zwykle zalecany czas.
- Podczas stosowania metronidazolu zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome* - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) (ang. *toxic epidermal*

necrolysis - TEN) (patrz punkt 4.8). Większość zgłoszonych przypadków SJS wystąpiło w okresie 7 tygodni od rozpoczęcia leczenia metronidazolem. Pacjentów należy poinformować o objawach i uważnie obserwować 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 powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z czynną chorobą ośrodkowego układu nerwowego.
- Pacjenci, u których w czasie leczenia wystąpiły zaburzenia neurologiczne (drgawki, mrowienie kończyn lub drgawki), mogą przyjmować produkt tylko wtedy, jeśli korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko wystąpienia powikłań.
- Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz encefalopatią wątrobową (patrz punkt 4.2).
- Pacjenci, u których przed i po leczeniu metronidazolem stwierdzono znaczne nieprawidłowości w obrazie krwi i wzorze odsetkowym, w razie konieczności powtórnego zastosowania metronidazolu powinni pozostawać pod obserwacją.
- W czasie leczenia należy kontrolować obraz krwi. 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, które wymagają odpowiedniego leczenia.
- Pacjentów należy poinformować, aby nie spożywali alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu terapii, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji disulfiramowej (patrz punkt 4.5).
- Metronidazol może wpływać na wskaźniki niektórych badań laboratoryjnych (AspAT, AlAT, LDH, trójglicerydy, glukoza).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących równocześnie kortykosteroidy oraz u pacjentów podatnych na występowanie obrzęków, ponieważ produkt zawiera dość znaczną ilość sodu.
- 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 leczniczy zawiera 3,1 mg sodu na 1 ml, co odpowiada 0,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każda ampułka 20 ml zawiera 62,04 mg sodu, co odpowiada 3,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każdy pojemnik 100 ml zawiera 310,21 mg sodu, co odpowiada 15,51% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Produkt może być rozcieńczany. Podczas obliczania całkowitej zawartości sodu w przygotowanym, rozcieńczonym roztworze, należy brać pod uwagę zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Metronidazol nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i przedłuża czas

protrombinowy. Należy unikać równoczesnego stosowania tych produktów.

Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne należy kontrolować czas protrombinowy i ustalić odpowiednią dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Nie wykazuje interakcji z heparyną.

- 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 nadbrzuszu. Pacjentów należy poinformować, aby nie spożywali alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu terapii, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji disulfiramowej.
- Podczas równoczesnego stosowania disulfiramu i metronidazolu mogą wystąpić ostre psychozy i dezorientacja, dlatego tych produktów nie należy stosować równocześnie. Metronidazol można stosować po upływie 2 tygodni po odstawieniu disulfiramu.
- Produkty lecznicze aktywujące enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. fenytoina i fenobarbital przyspieszają wydalanie metronidazolu, skracając okres półtrwania metronidazolu do około 3 godzin, co prowadzi do obniżenia jego stężenia w surowicy, natomiast produkty obniżające aktywność enzymów wątrobowych (np. cymetydyna) mogą wydłużać okres półtrwania metronidazolu.
- Metronidazol zmniejsza klirens fenytoiny i zwiększa jej stężenie w surowicy.
- U pacjentów leczonych solami litu podczas leczenia metronidazolem obserwowano zatrzymanie soli litu w ustroju z towarzyszącym prawdopodobnym uszkodzeniem nerek. Należy stopniowo zmniejszać dawki lub odstawić sole litu przed rozpoczęciem leczenia metronidazolem. Podczas jednoczesnego stosowania tych produktów należy często kontrolować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.
- Podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu z astemizolem i terfenadyną mogą wystąpić objawy niepożądane ze strony układu krążenia (zmiany w zapisie EKG, arytmie, blok serca, palpacje, omdlenia, a nawet zejście śmiertelne). Nie należy równocześnie stosować tych produktów.
- Metronidazol może zwiększać stężenie busulfanu w osoczu, co może prowadzić do rozwoju ciężkiej toksyczności busulfanu.
- Metronidazol należy do inhibitorów cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4), 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 przyjmujących cyklosporynę może zwiększyć się stężenie cyklosporyny w surowicy. Jeżeli istnieje potrzeba jednoczesnego stosowania cyklosporyny i metronidazolu należy kontrolować stężenie cyklosporyny i kreatyniny w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem metronidazolu u kobiet w ciąży. Metronidazol przenika przez barierę łożyska.

Metronidazol jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści ze stosowania produktu u matki przewyższają ryzyko szkodliwego wpływu na płód.

Karmienie piersią

Metronidazol przenika do mleka kobiecego, osiągając w nim stężenia bliskie stężeniom leku w osoczu, dlatego w okresie laktacji nie należy przyjmować produktu. Jeśli jednak leczenie jest konieczne - należy rozważyć decyzję o przerwaniu karmienia.

Płodność

Jedynie podczas badań na zwierzętach wykazano potencjalnie negatywny wpływ metronidazolu na układ rozrodczy u samców przy podawaniu dużych dawek znacznie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę dla człowieka – patrz punkt 5.3.

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Ciężkie działania niepożądane występują rzadko przy stosowaniu zalecanych schematów leczenia. Lekarze, którzy chcą stosować długotrwałą terapię do leczenia stanów przewlekłych, przez okresy dłuższe niż zalecane, powinni rozważyć ewentualne korzyści terapeutyczne wobec ryzyka wystąpienia 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 splątanie i omamy.
Częstość nieznana: obniżenie nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko:

- encefalopatia (np. dezorientacja, gorączka, ból głowy, omamy, paraliż, wrażliwość na światło, zaburzenia wzroku i ruchu, sztywność karku) i podostry zespół mózdkowy (np. zaburzenia koordynacji ruchowej, upośledzenie wymowy, zaburzenia chodzenia, oczopląs i drżenie), które mogą wpłynąć na decyzję o przerwaniu leczenia;
- senność, zawroty głowy, drgawki, bóle głowy.

Częstość nieznana:

- w trakcie intensywnego i (lub) długotrwałego leczenia metronidazolem zgłaszano wystąpienie obwodowej neuropatii czuciowej lub przemijających napadów padaczkopodobnych. W większości przypadków neuropatia ustępowała po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki produktu.
- 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/zapalenie nerwu wzrokowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zaburzenia słuchu i (lub) utrata słuchu (w tym czuciowo-nerwowa), szum w uszach.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, zapalenie śluzówki jamy ustnej, obłożony 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 alkalicznej), cholestatyczne lub mieszane zapalenie wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką i zapalenie trzustki, ustępujące po odstawieniu produktu.

Odnotowano przypadki niewydolności wątroby, wymagające przeszczepu, u pacjentów leczonych metronidazolem w połączeniu z innymi antybiotykami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: wysypka, wysypka krostkowa, świąd, zaczerwienienie.

Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), rumień polekowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ciemniejsze zabarwienie moczu (spowodowane obecnością metabolitów metronidazolu).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: ból w pochwie i zakażenie drożdżakowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

zakrzepowe zapalenie żył (można tego uniknąć lub zmniejszyć częstość występowania przez krótkotrwałe zakładanie cewnika dożylnego).

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawka śmiertelna metronidazolu dla ludzi nie jest znana.

W pojedynczych przypadkach po zastosowaniu doustnym metronidazolu w dawce 6-10,4 g co drugi dzień przez 5-7 dni obserwowano objawy neurotoksyczne, 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego; pochodne imidazolu; kod ATC: J01XD01

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 następujące pierwotniaki: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* i *Balantidium coli*.

Posiada silne działanie bakteriobójcze w stosunku do bakterii beztlenowych:

- Gram - ujemnych pałeczek: *Bacteroides species* łącznie z grupą *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*, *Veillonella*;
- Gram - dodatnich pałeczek: *Eubacterium*, *Clostridium*;
- Gram - dodatnich ziarniaków: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

MIC 90 metronidazolu wynosi dla tych szczepów 0,125-6,25 µg/ml.

Metronidazol nie wykazuje działania bakteriobójczego w stosunku do większości bakterii tlenowych i względnych beztlenowców, grzybów i wirusów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

U chorych dorosłych po dożylnym wlewie kroplowym metronidazolu trwającym około 1 godziny w dawce początkowej 15 mg/kg mc. i kolejnych dawkach wynoszących 7,5 mg/kg mc. zastosowanych co 6 godzin, maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosi 26 µg/ml, najniższe zaś 18 µg/ml.

Dystrybucja

Metronidazol rozmieszcza się w wielu tkankach i płynach ustrojowych, takich jak: kości, żółć, ślina, płyn opłucnowy, płyn otrzewnowy, wydzielina pochwoowa, płyn mózgowo-rdzeniowy (około 43% stężenia w surowicy w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych na tle niezapalnym), a także w ropniach mózgu i wątroby oraz w erytrocytach.

Objętość dystrybucji wynosi 1,1±0,4 l/kg mc.

10% podanej dawki leku wiąże się z białkami osocza.

Metronidazol przechodzi przez barierę łożyska, przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Około 30-60% metronidazolu podanego dożylnie jest metabolizowane na drodze hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Główny metabolit metronidazolu (2-hydroksymetronidazol) wykazuje również działanie przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe.

Eliminacja

Metronidazol wydalą się głównie z moczem (60 - 80%), częściowo z żółcią w postaci niezmienionej oraz metabolitów w ciągu 5 dni po podaniu pojedynczej dawki.

Klirens metronidazolu wynosi 1,3±0,3 ml/min/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji:

8,5±2,9 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

LD₅₀ dla szczurów po podaniu *i.p.* wynosi 2,6 g/kg mc.

Największa dawka metronidazolu podanego dożylnie 250 mg/kg mc. była dla szczurów nietoksyczna.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Wykazano, że metronidazol działa rakotwórczo u myszy i szczurów po długotrwałym podawaniu doustnym. Jednak podobne badania na chomikach dały negatywne wyniki. Badania epidemiologiczne nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko działania rakotwórczego u ludzi.

Metronidazol wykazuje działanie mutagenne u bakterii w badaniach *in vitro*. W badaniach przeprowadzonych na komórkach ssaków *in vitro*, a także u gryzoni i ludzi *in vivo*, nie uzyskano wystarczających dowodów potwierdzających mutagenny wpływ metronidazolu.

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.

Toksyczny wpływ na rozród

Podczas badań na szczurach i królikach nie zaobserwowano wpływu teratogennego ani innego działania embriotoksycznego. Po wielokrotnym podawaniu metronidazolu przez 26–80 tygodni u szczurów zaobserwowano zanik jąder i gruczołu krokowego tylko przy podawaniu dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwunastowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metronidazol 0,5% Polpharma wykazuje niezgodność z: mrówczanem cefamandolu, solą sodową cefoksytyny, 10% roztworem glukozy, mleczanem sodu, solą potasową benzylopenicyliny.

6.3 Okres ważności

Ampułki szklane: 3 lata

Pojemnik polietylenowy: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułki:

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

Pojemnik polietylenowy:

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

Chronić przed działaniem par i gazów aktywnych chemicznie lub o intensywnym zapachu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.
10 ampulek po 20 ml.

Pojemnik polietylenowy formowany z adapterem typu Insocap w tekturowym pudełku.
1 lub 40 pojemników po 100 ml.

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

Pojemnik polietylenowy po sprawdzeniu szczelności i zerwaniu folii zabezpieczającej należy podłączyć do zestawu z igłą dwukanałową. Roztwór pozostały po infuzji nie może być powtórnie użyty.

Nie należy stosować produktu w razie wystąpienia widocznych zmian w roztworze.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1604

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.1989 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2021 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z zawiadomieniem URPL DZL-ZLN.4020.3962.2020.2.W.Ł. z dn. 12.02.2021 r.