

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 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. 1 ml roztworu zawiera 3,09 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- 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.

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 dzieci 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 do 12 lat: dożylnie w powolnym wlewie kroplowym 1,5 ml/kg mc. 0,5% roztworu metronidazolu (7,5 mg metronidazolu/kg mc.), co 8 godzin.

Profilaktyka okołoperacyjna:

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

Dorośli i dzieci 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.

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

Dzieci do 12 lat: 1,5 ml/kg mc. 0,5% roztworu metronidazolu (7,5 mg metronidazolu/kg mc.).

Sposób użycia:

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. Dawkę dobową, którą można podawać raz na dobę, należy zmniejszyć do jednej trzeciej.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne pochodne 5-nitroimidazolu.

Pierwszy trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Metronidazol powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z czynną chorobą ośrodkowego układu nerwowego.
- 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 lek 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.
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących równocześnie kortykosteroidy oraz u pacjentów podatnych na występowanie obrzęków, ponieważ produkt zawiera dość znaczną ilość sodu.
- W oznaczeniach laboratoryjnych (w zależności od użytej metody) u pacjentów leczonych metronidazolem mogą wystąpić fałszywie zaniżone wartości aminotransferazy asparaginowej (AspAT).
- 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.

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 hamuje dehydrogenazę alkoholową i inne enzymy odpowiedzialne za proces utleniania alkoholu.
U chorych równocześnie stosujących metronidazol i alkohol obserwowano objawy niepożądane podobne do występujących po disulfiraminie, tj. zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, nudności, wymioty, kurcze w obrębie jamy brzusznej, potliwość. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia metronidazolem i co najmniej przez 48 godzin po odstawieniu leku.
- 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.
- Podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu i fenobarbitalu zmniejsza się okres półtrwania metronidazolu do około 3 godzin. Zmniejsza się również jego stężenie w surowicy, a zwiększa się stężenie metabolitu 2-hydroksymetylo metronidazolu.
- U pacjentów leczonych solami litu podczas leczenia metronidazolem, może się zwiększyć stężenie litu w surowicy krwi, nasilić jego toksyczność, mogą wystąpić objawy uszkodzenia 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.
- Cymetydyna, prawdopodobnie poprzez hamowanie metabolizmu metronidazolu w wątrobie, zwiększa okres półtrwania metronidazolu w surowicy i zmniejsza jego klirens.

- Metronidazol zmniejsza klirens fenytoiny i zwiększa jej stężenie w surowicy.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z busulfanem.
- 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 barierę łożyska.

Metronidazol jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży lek należy stosować tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści ze stosowania leku 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, metaliczny smak w ustach, obłożony język.

Ponadto podczas stosowania produktu mogą wystąpić:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

umiarkowana, przemijająca leukopenia i trombocytopenia, bardzo rzadko agranulocytoza, neutropenia i pancytopenia, często ustępujące po odstawieniu produktu. Opisano 1 przypadek aplazji szpiku.

Zaburzenia układu immunologicznego

reakcje nadwrażliwości: pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńioruchowy, rzadko – anafilaksja, rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia układu nerwowego

neuropatia obwodowa charakteryzująca się drętwieniem, mrowieniem, parestezjami, w większości przypadków ustępująca po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki; ataki padaczkopodobne, zawroty głowy, dezorientacja, nerwowość, depresja, osłabienie, senność, bezsenność, bóle głowy, omdlenia, bardzo rzadko występowała encefalopatia, podostry zespół mózdkowy (np. ataksja, upośledzenie wymowy, zaburzenia chodzenia, oczopląs, drżenie, zaburzenia koordynacji ruchowej) oraz zaburzenia psychiczne, w tym omamy oraz jadłowstręt.

Zaburzenia oka

zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie czy krótkowzroczność.

Zaburzenia ucha i błędnika

szum w uszach, utrata słuchu.

Zaburzenia żołądka i jelit

suchość w ustach, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki ustępujące po odstawieniu produktu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

bardzo rzadko nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne i żółtaczką, ustępujące po odstawieniu produktu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

zmiany skórne (wysypka), świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

mialgia, artralgia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

ciemniejsze zabarwienie moczu spowodowane obecnością dobrze rozpuszczalnych w wodzie barwników, powstających w wyniku przemian metronidazolu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego; pochodne imidazolu; kod ATC: J01X D01

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 ferrodoksyny, 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 on 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 fragilis* (*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

Wchłanianie

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 leku 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 pochwowa, 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

Lek wydalą się głównie z moczem (60 - 80%), częściowo z żółcią w postaci nie zmienionej 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.

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

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 cefoksytiny, 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 ampułek 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. Pelplińska 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**