

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Polpharma, 500 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dopochwowa zawiera 500 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowa

Tabletki koloru białego z odcieniem żółtawym, o kształcie podłużnych pałeczek z zaokrąglonymi końcami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol Polpharma, 500 mg, tabletki dopochwowe wskazany jest do miejscowego leczenia:

- rzęsistkowicy wywołanej przez *Trichomonas vaginalis*;
- bakteryjnego zapalenia pochwy wywołanego przez *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Młodzież i dorośli

Dopochwowo 1 tabletkę (500 mg) wieczorem przez 10 dni.

Uwaga:

Leczenie rzęsistkowicy przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych, gdyż bezobjawowa rzęsistkowica u mężczyzny jest częstym źródłem ponownego zakażenia u kobiet.

W przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy jednoczesne leczenie u mężczyzny zasadniczo nie jest konieczne.

Sposób podawania

Dopochwowo.

W rzadkich przypadkach znacznej suchości pochwy istnieje możliwość, że tabletki nie ulegnie rozpuszczeniu i zostanie wydalona z pochwy w postaci nienaruszonej. W konsekwencji leczenie nie jest optymalne. W celu uniknięcia takiej sytuacji zaleca się delikatnie zwilżyć tabletkę przegotowaną i ostudzoną wodą przed wprowadzeniem jej do bardzo suchej pochwy.

Nie należy przerywać leczenia w czasie menstruacji.

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

Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (u tych pacjentów metronidazol jest metabolizowany powoli, czego efektem może być kumulowanie się leku i jego metabolitów w organizmie);
- z padaczką lub innymi chorobami neurologicznymi (po podaniu ogólnoustrojowym metronidazolu występowały neuropatia obwodowa i drgawki);
- z leukopenią lub jej występowaniem w wywiadzie (podczas stosowania tabletek dopochwowych istnieje możliwość nasilenia leukopenii lub jej wywołania, szczególnie podczas dłuższego lub powtórnego stosowania).

W czasie leczenia metronidazolem może niekiedy wystąpić zapalenie szyjki macicy lub pochwy wywołane drożdżakami, które może wymagać zastosowania odpowiedniego preparatu przeciwwgrzybiczego.

W czasie leczenia metronidazolem i przynajmniej jeden dzień po zakończeniu leczenia nie należy spożywać napojów alkoholowych, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Metronidazol może wpływać na wskaźniki niektórych badań laboratoryjnych (AspAT, AIAT, LDH, trójglicerydy, heksokinaza glukozy, leukocyty).

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. W tej grupie pacjentów nie należy stosować metronidazolu, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko 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 (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Metronidazol stosowany z lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny, wydłuża czas protrombinowy.
- Preparaty aktywujące enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. fenytoina i fenobarbital przyspieszają wydalanie metronidazolu, co prowadzi do obniżenia jego stężenia w surowicy, natomiast preparaty obniżające aktywność enzymów wątrobowych (np. cymetydyna) mogą wydłużać okres półtrwania metronidazolu.
- Metronidazol podwyższa stężenie litu w surowicy i nasila jego toksyczne działanie. Jeżeli jednoczesne podawanie tych preparatów jest konieczne, w czasie leczenia należy kontrolować poziom litu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.
- Metronidazol nasila toksyczne działanie alkoholu. Spożycie alkoholu w czasie leczenia preparatem może wywołać niepożądane reakcje, takie jak uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu.
- Jednoczesne podawanie metronidazolu i disulfiramu może niekiedy wywołać ostre psychozy i dezorientację. Leczenie metronidazolem można rozpocząć dopiero po upływie 2 tygodni po zakończeniu terapii disulfiramedem.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z busulfanem.
- Metronidazol należy do inhibitorów cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4), z tego względu może

zmniejszać metabolizm preparatów, które są metabolizowane przez ten enzym.

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 wydzielany jest do mleka ludzkiego, osiągając w nim stężenia bliskie stężeniom leku w osoczu. W okresie karmienia piersią nie należy przyjmować produktu. Jeśli jednak leczenie jest konieczne - należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych na temat wpływu metronidazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wydaje się, że metronidazol podawany dopochwowo ma niski stopień toksyczności i jest ogólnie dobrze tolerowany.

Głównymi działaniami niepożądanymi metronidazolu stosowanego dopochwowo są reakcje miejscowe.

Przy długotrwałym stosowaniu może rozwinąć się infekcja grzybicza.

Po rozpoczęciu ogólnoustrojowego podawania metronidazolu u pacjentów z zespołem Cockayne'a, odnotowano przypadki ciężkiej nieodwracalnej hepatotoksyczności i (lub) ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadki o bardzo gwałtownym przebiegu, zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie szyjki macicy lub pochwy wywołane drożdżakami (świąd w pochwie, ból podczas stosunku płciowego; gęste, białe upławy bezwonne lub o łagodnym zapachu)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia

Nieznana: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: zaburzenia psychiczne, w tym dezorientacja i omamy

Nieznana: nastrój depresyjny, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka, nudności lub wymioty, zmiany smaku, w tym metaliczny smak, suchość w jamie ustnej, obłożony język

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny w surowicy)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: kurcze brzucha

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: piekący ból podczas oddawania moczu lub częstsze oddawanie moczu, ciemne zabarwienie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie sromu (świąd, pałący ból lub zaczerwienienie w okolicy narządów płciowych), podrażnienie prącia partnera seksualnego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: dyskomfort w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, gorączka, uczucie osłabienia

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: ginekologiczne leki przeciwwzakaźne i antyseptyczne, pochodne imidazolu, kod ATC: G01AF01

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

Mechanizm działania

Metronidazol łatwo przechodzi do organizmów jednokomórkowych, pierwotniaków i bakterii, nie przenika do komórek ssaków. Potencjał oksydo-redukcyjny 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 rozzerwanie łańcucha DNA w tych organizmach. Metronidazol działa na następujące pierwotniaki: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* i *Balantidium coli*.

Posiada również 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*,
- Gram - dodatnich pałeczek: *Eubacterium*, *Clostridium*,
- Gram - dodatnich ziarniaków: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Metronidazol wykazuje aktywność *in vivo* w stosunku do następujących bakterii pochwoowych: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* i *Mycoplasma hominis*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Około 20% dawki podanej dopochwowo (500 mg) wchłania się układowo, a osiągnięte stężenie w osoczu wynosi około 12% stężenia po podaniu pojedynczej dawki 500 mg podanej doustnie. Maksymalne stężenie w surowicy C_{max} 1,89 mg/l występuje po czasie T_{max} 20 godzin.

Dystrybucja

Mniej niż 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

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 tkance mózgowej i wątrobowej. 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 normalną czynnością nerek i wątroby wynosi 8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania metronidazolu może się wydłużyć.

Metabolizm

30-60% doustnie podanego metronidazolu ulega przemianom w wątrobie na drodze hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Główny metabolit 2-hydroksymetronidazol posiada również działanie przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe.

Eliminacja

Metronidazol i jego metabolity wydalają się głównie przez nerki 60-80%. Natomiast z kałem wydalają się tylko 6-15% podanej dawki. Klirens nerkowy leku wynosi 70-100 ml/min. Mocz może posiadać ciemne lub czerwono-brązowe zabarwienie w związku z obecnością rozpuszczalnych w wodzie barwników, które są produktami metabolizmu leku.

Nieliczne dane sugerują, że wydalanie nerkowe metronidazolu jest zmniejszone u chorych w podeszłym wieku.

Metronidazol można usunąć na drodze hemodializy, natomiast dializa otrzewnowa nie daje efektu.

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 otrzymujących metronidazol w wysokich 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 powodował uszkodzenia płodów po podaniu ciężarnym szczurom w dawce pięciokrotnie większej od stosowanej u ludzi. Podawany ciężarnym myszom w dawce stosowanej u ludzi, działał toksycznie na płód po podaniu dootrzewnowym; nie działał toksycznie po podaniu doustnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery z folii Aluminium/PVC zawierający 10 tabletek dopochwowych wraz z ulotką 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 S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.07.1965 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO