

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METRONIDAZOL 0,5% FRESENIUS, 5 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 5 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Każdy pojemnik o pojemności 100 mL zawiera 500 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 mL roztworu zawiera 0,135 mmol (3,10 mg) sodu.

100 mL roztworu zawiera 13,5 mmol (310 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Osmolarność roztworu wynosi 300 mOsmol/L, pH: 4,5-7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w profilaktyce i leczeniu wymienionych poniżej zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe wrażliwe na metronidazol, wymagających dożylnego podania leku.

Metronidazol 0,5% Fresenius stosowany jest w leczeniu:

- zakażeń w obrębie jamy brzusznej po zabiegach chirurgicznych jelita grubego (okrężnicy), zapalenia otrzewnej, chorób ropnych w obrębie miednicy (ropnie, ropowica);
- zakażeń ginekologicznych (np. po histerektomii i innych ginekologicznych zabiegach chirurgicznych);
- posocznicy, zwłaszcza pochodzenia z przewodu pokarmowego i żeńskich narządów płciowych;
- martwiczego zapalenia płuc;
- ropni mózgu;
- zapalenia kości i szpiku;
- zapalenia wsierdzia.

Metronidazol 0,5% Fresenius jest stosowany w:

- profilaktyce okołoperacyjnej, zwłaszcza gdy wcześniej występowały lub podejrzewa się wystąpienie zakażeń, takich jak zapalenie otrzewnej, ropnie poniżej przepony (ropień podprzeponowy) czy zakażenia w obrębie miednicy (ropnie) oraz;
- przed zabiegami, podczas których może dojść do zakażenia bakteriami beztlenowymi (np. z przewodu pokarmowego, żeńskich narządów płciowych, jamy ustnej i gardła).

Metronidazol 0,5% Fresenius stosowany jest również w leczeniu zakażeń ginekologicznych wywołanych przez pierwotniaki z rodzaju: *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić aktualne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka metronidazolu zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia, wieku i masy ciała pacjenta oraz odpowiedzi klinicznej.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, zaleca się poniższe dawkowanie.

Zakażenia wywołane przez bakterie beztlenowe

Dorośli pacjenci i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Pacjenci o masie ciała ok. 70 kg: 1500 mg metronidazolu (co odpowiada 300 mL roztworu) raz na dobę w infuzji trwającej nie krócej niż 60 minut lub 500 mg metronidazolu (co odpowiada 100 mL roztworu) trzy razy na dobę w powolnej infuzji dożylniej z szybkością 5 mL/min (co odpowiada 25 mg metronidazolu/min), co odpowiada 22,5 mg metronidazolu/kg mc. na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 8 tygodni do 12 lat

Zwykle stosowana dawka to 20-30 mg/kg mc. na dobę, podawane w pojedynczej dawce lub podzielone na dawki 7,5 mg/kg mc. co 8 godzin. Dawkowanie można zwiększyć do 40 mg/kg mc. na dobę, w zależności od ciężkości zakażenia. Leczenie zwykle trwa 7 dni.

Dzieci w wieku poniżej 8 tygodni

15 mg/kg mc. podawane w pojedynczej dawce raz na dobę lub podzielone na dawki 7,5 mg/kg mc., co 12 godzin.

U noworodków poniżej 40 tygodnia wieku ciążowego, w pierwszym tygodniu życia może dojść do kumulacji metronidazolu. Dlatego też, po kilkudniowym leczeniu zaleca się kontrolowanie stężenia metronidazolu w surowicy.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

Dorośli pacjenci i młodzież

500 mg metronidazolu (co odpowiada 100 mL roztworu) w powolnej infuzji dożylniej z szybkością 5 mL/min najpóźniej 1 godzinę przed zabiegiem chirurgicznym. Dawkę 500 mg należy powtórzyć po 8 i 16 godzinach od podania pierwszej dawki.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

20-30 mg/kg mc. w pojedynczej dawce podanej 1-2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym. Noworodki poniżej 40 tygodnia wieku ciążowego: 10 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

Zakażenia wywołane przez pierwotniaki:

Rzęsistkowica wywołana przez *Trichomonas vaginalis*

Dorośli pacjenci i młodzież

2000 mg w pojedynczej dawce lub 200 mg trzy razy na dobę przez 7 dni, lub 400 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat

15 do 30 mg/kg mc. na dobę podawane w 2-3 dawkach przez 7 dni, pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 2000 mg.

Lamblioza

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

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

Dzieci w wieku 1 do 3 lat: 500 mg raz na dobę przez 3 dni,

alternatywnie 15 do 40 mg/kg mc. na dobę podawane w 2-3 dawkach.

Ameboza

Dzieci w wieku powyżej 10 lat: 400 do 800 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

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

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

Dzieci w wieku 1 do 3 lat: 100 to 200 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni,

alternatywnie 35 do 50 mg/kg mc. na dobę podawane w 3 dawkach przez 5 do 10 dni, dawka dobową nie powinna przekraczać 2400 mg na dobę.

Eradykacja *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży

Jako część terapii skojarzonej w dawce 20 mg/kg mc. na dobę nie przekraczającej 500 mg, podawanej dwa razy na dobę przez 7-14 dni.

Przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące leczenia *Helicobacter pylori*.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zwiększa się wydalanie metronidazolu z żółcią w kale. Zmniejszenie dawki nie jest wymagane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby eliminacja metronidazolu jest wydłużona, dlatego też powinni być oni uważnie monitorowani, a stężenie metronidazolu we krwi regularnie sprawdzane. Dawkę dobową produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius, należy zmniejszyć do 1/3 i można podawać raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, szczególnie w dużych dawkach, ze względu na ograniczone dane dotyczące dostosowania dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Metronidazol 0,5% Fresenius należy podawać w powolnej infuzji dożylniej, z szybkością około 5 mL/min (maksymalnie 100 mL w ciągu 20 minut).

Możliwe jest jednoczesne, dożylnie podanie metronidazolu z wybranymi antybiotykami, które muszą być podawane oddzielnie.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia produktem leczniczym Metronidazol 0,5% Fresenius nie może przekraczać 10 dni. Leczenie może być przedłużone wyłącznie w szczególnych przypadkach, jeśli to jest bezwzględnie konieczne. W oparciu o ocenę kliniczną i bakteriologiczną, lekarz może zdecydować o przedłużeniu leczenia, np.: zwalczanie zakażeń w miejscach, które nie mogą być zdrenowane lub są podatne na ponowne, endogenne zakażenia mikroorganizmami beztlenowymi z jelit, gardła lub

narządów płciowych. Powtórne leczenie należy w miarę możliwości ograniczyć do szczególnych przypadków. Ograniczenie czasu trwania leczenia jest konieczne, gdyż nie można wykluczyć wpływu metronidazolu na ludzkie komórki rozrodcze oraz ze względu na zaobserwowane w badaniach na zwierzętach zwiększone występowanie niektórych rodzajów nowotworów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metronidazol, inne pochodne nitroimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metronidazol nie wykazuje bezpośredniego działania na bakterie tlenowe lub bakterie względnie beztlenowe.

Należy regularnie kontrolować stan kliniczny pacjenta oraz wyniki badań laboratoryjnych, jeśli wymagane jest leczenie produktem leczniczym Metronidazol 0,5% Fresenius dłużej niż przez 10 dni.

Istnieje możliwość, że po wyleczeniu zakażenia *Trichomonas vaginalis* może utrzymywać się zakażenie gonokokowe.

U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania metronidazolu w fazie eliminacji nie ulega zmianie, zatem zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne. Niemniej jednak, u pacjentów tych metabolity metronidazolu nie są usuwane. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest obecnie znane.

U pacjentów poddawanych hemodializie, metronidazol i jego metabolity są skutecznie usuwane podczas 8-godzinnej dializy. Metronidazol 0,5% Fresenius należy podać ponownie natychmiast po zakończeniu hemodializy. U pacjentów z niewydolnością nerek, poddawanych przerywanej dializie otrzewnowej (IDP) lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD), rutynowe dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius nie jest konieczne.

Metronidazol jest metabolizowany głównie przez utlenianie w wątrobie. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby może wystąpić znaczne upośledzenie eliminacji metronidazolu. Znacząca kumulacja metronidazolu w organizmie może wystąpić u pacjentów z encefalopatią wątrobową, a osiągnięte wysokie stężenie metronidazolu w osoczu może nasilać objawy encefalopatii. Dlatego też, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Metronidazol 0,5% Fresenius należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i zaburzeniami hematopoezy (np. granulocytopenia) Metronidazol 0,5% Fresenius należy stosować tylko w przypadkach, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hepatotoksyczność u pacjentów z zespołem Cockayne'a

Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z zespołem Cockayne'a, zgłaszano 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 korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko oraz jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne. Przed rozpoczęciem leczenia, a także w trakcie jego trwania oraz po jego zakończeniu, należy wykonać testy czynnościowe wątroby, 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 podczas leczenia, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby natychmiast przerwali stosowanie metronidazolu oraz zgłosili swojemu lekarzowi wszelkie objawy, mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia metronidazolem, niezbyt często może występować leukopenia i granulocytopenia, a w bardzo rzadkich przypadkach agranulocytoza i trombocytoza. Dlatego też, w przypadku dłuższego leczenia metronidazolem, zaleca się regularną kontrolę morfologii krwi.

Metronidazol 0,5% Fresenius należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub ciężką, przewlekłą chorobą obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Zgłaszano przypadki wystąpienia drgawek i neuropatii obwodowej, głównie drętwienia lub parestezji kończyn podczas leczenia metronidazolem. W bardzo rzadkich przypadkach, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia metronidazolem w wysokich dawkach, w obrazie rezonansu magnetycznego mogą być widoczne strukturalne zmiany w mózdzku z towarzyszącymi im objawami (patrz punkt 4.8). Przerwanie leczenia metronidazolem powoduje zazwyczaj złagodzenie objawów i zanik zmian w mózdzku. W przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych należy niezwłocznie, ponownie ocenić możliwość kontynuowania leczenia metronidazolem, w oparciu o przeprowadzoną analizę stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas stosowania produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, może wystąpić niewydolność układu krążenia, ze względu na zwiększoną objętość płynów w układzie naczyniowym.

Metronidazol należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów podatnych na występowanie obrzęków oraz u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy (może wystąpić zatrzymanie sodu i wody w organizmie).

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, np. wstrząs anafilaktyczny, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius. Fachowy personel medyczny powinien rozpocząć odpowiednie leczenie doraźne.

Ciężka i przedłużająca się biegunka podczas stosowania produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius lub w kolejnych tygodniach może być spowodowana rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego (w większości przypadków wywołanym przez *Clostridium difficile*), mogącym zagrażać życiu. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Metronidazol 0,5% Fresenius i wprowadzić odpowiednie leczenie. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Produkt leczniczy zawiera 13,5 mmol (310 mg) sodu w 100 mL roztworu, co odpowiada 15,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie i w przypadkach, gdy wymagane jest ograniczenie ilości spożywanych płynów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne kumaryny

U pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe np. warfarynę podczas jednoczesnego stosowania z metronidazolem, należy odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwzakrzepowych, ponieważ metronidazol nasila ich działanie. Nie obserwowano interakcji metronidazolu z heparyną.

Alkohol

Nie należy spożywać alkoholu podczas stosowania metronidazolu, ponieważ mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości np. rumień na głowie i szyi, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy (reakcja disulfiramopodobna).

Disulfiram

Jednoczesne stosowanie metronidazolu i disulfiramu może powodować wystąpienie psychozy i splątania.

Lit

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania soli litu i metronidazolu, ponieważ obserwowano wzrost stężenia litu w osoczu oraz wystąpienie objawów jego toksyczności (drżenie, drgawki). W związku z retencją litu obserwowano również wystąpienie uszkodzenia nerek. Przed

rozpoczęciem stosowania metronidazolu należy zmniejszyć dawkę litu lub go odstawić. U pacjentów, u których jednocześnie stosuje się sole litu i metronidazol, należy kontrolować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.

Barbiturany

Jednoczesne stosowanie metronidazolu i barbituranów (heksobarbitalu lub fenobarbitalu) zmniejsza skuteczność działania metronidazolu, poprzez skrócenie jego okresu półtrwania do około 3 godzin.

Fenytoina

Metronidazol hamuje metabolizm fenytoiny i zwiększa jej stężenie w osoczu. Jednocześnie, fenytoina zmniejsza skuteczność działania metronidazolu.

Cymetydyna

W pojedynczych przypadkach cymetydyna może zaburzać eliminację metronidazolu, powodując wzrost jego stężenia w osoczu.

Fluorouracyl

Metronidazol zmniejsza klirens 5-fluorouracylu, co może zwiększać jego toksyczność.

Cyklosporyna

U pacjentów stosujących cyklosporynę, metronidazol może zwiększać jej stężenie w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania z metronidazolem, należy ściśle kontrolować stężenie cyklosporyny i kreatyniny w osoczu.

Busulfan

Metronidazol może zwiększać stężenie busulfanu w osoczu, co może powodować jego ciężką toksyczność.

Karbamazepina

Metronidazol hamuje metabolizm karbamazepiny, co powoduje wzrost stężenia karbamazepiny w osoczu.

Takrolimus

Jednoczesne stosowanie z metronidazolem powoduje wzrost stężenia takrolimusu we krwi. Należy często kontrolować stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek, w szczególności po rozpoczęciu i zakończeniu terapii metronidazolem u pacjentów, u których doszło do stabilizacji stanu w wyniku leczenia takrolimusem.

Amiodaron

Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu i metronidazolu obserwowano wydłużenie odstępu QT i *torsades de pointes*. Zaleca się regularne kontrolowanie zapisu EKG. Jeżeli pacjent jest leczony ambulatoryjnie, należy go poinformować, że powinien zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów, takich jak senność, kołatanie serca i omdlenia. Mogą one świadczyć o wystąpieniu *torsades de pointes*.

Doustne środki antykoncepcyjne

Niektóre antybiotyki w pewnych wyjątkowych przypadkach mogą osłabiać działanie doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez zakłócenie hydrolizy sprzężonych steroidów, zachodzącej w jelitach z udziałem bakterii, a przez to zmniejszenie ponownego wchłaniania w jelitach niesprzężonych steroidów. Takie nietypowe interakcje mogą wystąpić u kobiet z dużym wydalaniem sprzężonych steroidów z żółcią.

Mykofenolan mofetylu

Substancje zmieniające florę przewodu pokarmowego (np. antybiotyki) mogą obniżać doustną biodostępność kwasu mykofenolowego. Zaleca się przeprowadzenie dokładniejszych badań w celu uzyskania dowodu na osłabione immunosupresyjne działanie kwasu mykofenolowego w trakcie jednoczesnej terapii środkami przeciwko zakażeniom.

Inne antybiotyki

Odnotowano umiarkowane, synergistyczne działanie metronidazolu i antybiotyków, takich jak tetracykliny, spiramycyna, klindamycyna, acylureidopenicyliny i rifampicyna. Kwas nalidyksowy i metronidazol wykazują wyraźne działanie synergistyczne. Nie odnotowano działania antagonistycznego. W badaniach na zwierzętach (50% skutecznej dawki), nie wykryto antagonistycznego działania metronidazolu i nowobiocyny, cefaleksyny, chloramfenikolu, ryfampicyny, kwasu nalidyksowego i kotrimoksazolu.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W niektórych rodzajach oznaczeń laboratoryjnych, u pacjentów leczonych metronidazolem mogą wystąpić fałszywie zaniżone wartości aminotransferazy asparaginowej (AspAT). Nie odnotowano wpływu na wyniki badań laboratoryjnych (*in vitro*) podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu i ampicyliny, streptomycyny, gentamycyny i kwasu fusydowego. U pacjentów leczonych metronidazolem (w zależności od użytej metody) oznaczenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), triglicerydów i glukozy może dać fałszywie zaniżone wyniki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pomimo braku danych na temat embriotoksycznego i uszkadzającego płód działania metronidazolu, podczas pierwszego trymestru ciąży Metronidazol 0,5% Fresenius można stosować wyłącznie w celu leczenia zakażeń zagrażających życiu. W drugim i trzecim trymestrze ciąży, produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści z jego stosowania u matki przewyższają ryzyko szkodliwego wpływu na płód.

Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią lub terapię metronidazolem.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu metronidazolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metronidazol może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W czasie stosowania metronidazolu mogą wystąpić senność, zawroty głowy, dezorientacja, omamy, drgawki, lub przejściowe zaburzenia widzenia, ich nasilenie jest większe na początku terapii i podczas stosowania produktu leczniczego z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli produkt leczniczy podaje się zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania, ciężkie działania niepożądane występują rzadko, zwykle po podaniu dużych dawek. Podczas stosowania metronidazolu (w leczeniu stanów przewlekłych) przez okres dłuższy niż jest to zalecane, należy ocenić korzyść terapeutyczną w stosunku do ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: nudności, zaburzenia smaku i neuropatie, w przypadku długotrwałego leczenia. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych jest podobna u dzieci i dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

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

Rzadko: nadkażenie *Candida* narządów płciowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia i granulocytopenia, małopłytkowość.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna (w pojedynczych przypadkach).

Podczas długotrwałego podawania należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: lekkie do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy i gorączka polekowa.

Bardzo rzadko: ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości: reakcja anafilaktyczna aż do wstrząsu anafilaktycznego w skrajnych przypadkach.

Nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia psychotyczne, w tym halucynacje, pobudzenie, depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, nadmierna senność, bezsenność.

Podczas intensywnego i (lub) długotrwałego stosowania metronidazolu obserwowano przypadki wystąpienia czuciowej neuropatii obwodowej (np. drętwienie, ból, odczuwanie jakby dotyku futra i mrowienia w kończynach) oraz przemijających napadów drgawkowych. W większości przypadków neuropatia ustępowała po zakończeniu leczenia lub po zmniejszeniu dawki metronidazolu.

Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, encefalopatia (np. splątanie, gorączka, ból głowy, paraliż, wrażliwość na światło, zaburzenia widzenia i ruchu, sztywność karku) i podostry zespół mózdkowy (np. ataksja, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu, oczopląs i drgawki), które zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, krótkowzroczność.

Nieznana: napadowe, przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych, neuropatia nerwu wzrokowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, gorzkie odbijania, metaliczny smak w ustach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język.

Bardzo rzadko: ciężka, przedłużająca się, zagrażająca życiu biegunka w trakcie i po leczeniu, spowodowana przez rzekomobłoniatse zapalenie jelit (w większości przypadków wywołane przez *Clostridium difficile* (patrz punkt 4.4)).

Nieznana: zapalenie trzustki przemijające po odstawieniu produktu leczniczego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia wątroby np. podwyższone stężenie transaminaz i bilirubiny w osoczu.

Bardzo rzadko: cholestatyczne zapalenie wątroby, żółtaczka przemijająca po odstawieniu produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle mięśni i stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: ciemny kolor moczu (spowodowany przez metabolit metronidazolu).

Rzadko: dyzuria, zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zapalenie żył aż do zakrzepowego zapalenia żył.

Niezbyt często: stany osłabienia.

Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z zespołem Cockayne'a, zgłaszano przypadki ciężkiej, nieodwracalnej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

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

W przypadku prawidłowej, dożylniej infuzji i stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem można wykluczyć ryzyko przedawkowania. W razie konieczności, Metronidazol 0,5% Fresenius można skutecznie usunąć z organizmu przez hemodializę.

Objawami przedawkowania są nudności, wymioty, niepokój, niezborność ruchów (ataksja), napady drgawek, neuropatie obwodowe (mrowienie, ból, niedowład).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne – pochodne imidazolu, kod ATC: J01XD01.

Metronidazol należy do grupy pochodnych nitroimidazolu.

Mechanizm działania

Sam metronidazol nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego. Jest to stabilny związek, który może wnikać do drobnoustrojów. W warunkach beztlenowych, z udziałem oksydoreduktazy pirogronianowo-ferrodoksynowej mikroorganizmów, poprzez oksydację ferredoksyny i flawodoksyny z metronidazolu powstają rodniki nitrozowe działające na DNA. Rodniki nitrozowe tworzą addukty z parami zasad DNA, co prowadzi do pęknięcia łańcucha DNA i w następstwie do śmierci komórki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność metronidazolu zależy głównie od ilorazu maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) i minimalnego stężenia hamującego (MIC), które odnoszą się do danego mikroorganizmu.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności gatunków beztlenowych na metronidazol poznano dotychczas tylko częściowo.

- Szczepy *Bacteroides* odporne na metronidazol zawierają geny kodujące reduktazy nitroimidazolu, które przekształcają nitroimidazole w aminoimidazole, co uniemożliwia powstawanie rodników nitrozowych o działaniu przeciwbakteryjnym.

- Oporność *Helicobacter pylori* na metronidazol spowodowana jest przez mutację genu kodującego nitroreduktazę NADPH. Mutacje te prowadzą do zamiany aminokwasów, co sprawia, że enzym ten staje się nieaktywny. W związku z tym nie zachodzi etap aktywacji metronidazolu do aktywnych rodników nitrozowych.

Występuje pełna oporność krzyżowa na metronidazol i inne pochodne nitroimidazolu (tynidazol, ornidazol, nimorazol).

Wartości graniczne

Do badań metronidazolu stosowana jest typowa seria rozcieńczeń. Poniżej przedstawiono wartości graniczne odróżniające bakterie wrażliwe od bakterii opornych:

EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
beztlenowe bakterie Gram-dodatnie	≤4 mg/L	>4 mg/L
beztlenowe bakterie Gram-ujemne	≤4 mg/L	>4 mg/L

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności u różnych gatunków może różnić się w zależności od obszaru geograficznego i czasu. W związku z tym, w celu skutecznego leczenia ciężkich zakażeń należy uwzględnić dostępne lokalne informacje dotyczące oporności. W razie wątpliwości co do skuteczności metronidazolu, z uwagi na lokalne występowanie oporności, należy zwrócić się o poradę eksperta. Konieczne jest, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń lub nieskuteczności leczenia, rozpoznanie mikrobiologiczne obejmujące określenie gatunków patogenów i ich wrażliwości na metronidazol.

Często wrażliwe gatunki*
<i>Beztlenowe</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{o,d}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
<i>Inne drobnoustroje</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Mikroorganizmy tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Mikroorganizmy samoistnie odporne</i>
Wszystkie bezwzględne tlenowce
<i>Mikroorganizmy Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Mikroorganizmy Gram-ujemne</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

* Dane częstości nabytej oporności w Niemczech uzyskane z monitorowania projektów krajowych i badań oporności.

^o W czasie publikacji tabeli aktualne dane nie były dostępne. W literaturze podstawowej, podręcznikach i zaleceniach przyjęto założenie wrażliwości tych szczepów.

^Δ Dotyczy tylko pacjentów uczulonych na penicylinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metronidazol 0,5% Fresenius podaje się w infuzji dożylniej, w związku z tym jego biodostępność wynosi 100%.

Po podaniu dożylnym, zgodnie z przyjętym schematem dawkowania, metronidazol osiąga w osoczu stężenia w zakresie 10 µg/mL a 30 µg/mL. Stężenia te są wystarczające do przeciwbakteryjnego działania produktu leczniczego.

Po dożylniej, trwającej 20 minut infuzji 600 mg metronidazolu, stężenie produktu leczniczego w surowicy wynosi 35,2 µg/mL po godzinie, 33,9 µg/mL po 4 godzinach i 23,7 µg/mL po 8 godzinach.

Głównymi metabolitami metronidazolu powstającymi w organizmie człowieka są: 1-(2-hydroksyetylo)-2-hydroksy-5-nitroimidazol (metabolit „hydroksylowy”) i 2-metylo-5-nitroimidazol-1-kwas octowy (metabolit „kwasowy”).

Metronidazol wiąże się z białkami osocza w 10-20%. Okres połowicznego rozpadu wynosi około 8 godzin. Objętość dystrybucji wynosi 36 l.

Okolo 80% metronidazolu zostaje wydalone z moczem, przy czym mniej niż 10% w postaci niezmienionej. Niewielkie ilości okolo 6% wydalane są przez wątrobę. Eliminacja u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest tylko nieco dłuższa, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby eliminacja może być opóźniona. Okres półtrwania może być wydłużony u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (do 30 godzin).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Toksyczność ostrą metronidazolu u myszy badano dla dwóch dróg podania. Wartość LD₅₀ po podaniu doustnym przewyższała 3800 mg/kg mc., a po podaniu dootrzewnowym przewyższała 3950 mg/kg mc. Wyniki te wskazują na bardzo małą toksyczność ostrą. Wartość LD₅₀ u myszy po podaniu dożylnym przekraczała 1200-1500 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

U szczurów, którym przez 26 do 80 tygodni podawano metronidazol, nie stwierdzono działań niepożądanych. Dopiero dawki 300 do 600 mg/kg mc. na dobę powodowały dystrofię jąder i atrofię gruczołu krokowego. U psów dawki 75 mg/kg mc. na dobę, wywoływały niezdolność ruchów (ataksję) i drżenie. U małąp dawki 45, 100, 225 mg/kg mc. na dobę, podawane przez rok, powodowały zależne od dawki uszkodzenie komórek wątroby.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach przeprowadzonych na różnych gatunkach gryzoni wykazano małą możliwość działania rakotwórczego metronidazolu.

Chociaż obserwacje u ludzi nie wykazały zwiększonego ryzyka działania rakotwórczego ze strony metronidazolu, istnieje teoretyczne ryzyko jego rakotwórczości spowodowane obecnością zredukowanego metabolitu, który tworzony jest przez florę jelitową i w bardzo małych ilościach jest wykrywany w moczu.

W wielu badaniach prowadzonych na bakteriach, z zastosowaniem różnych systemów aktywujących, metronidazol wykazał działanie mutagenne. Dalsze badania *in vitro* i *in vivo* nie potwierdziły potencjału do wywoływania uszkodzeń materiału genetycznego.

W limfocytach pacjentów długotrwale leczonych metronidazolem obserwowano zwiększoną częstość występowania aberracji chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie stwierdzono działania teratogennego ani innych działań toksycznych na płód gdy metronidazol podawano szczurom w dawce dobowej 200 mg/kg mc. i królikom w dawce dobowej 150 mg/kg mc. Metronidazol jest w znacznym stopniu dystrybuowany do tkanek organizmu i łatwo przenika przez łożysko. Metronidazol przenika do mleka ludzkiego, osiągając w nim ponad 50% wartości stężenia w osoczu.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania metronidazolu w okresie ciąży. Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu szczególnie w I trymestrze nie jest wystarczająco udowodnione.

Istnieją badania wskazujące, iż metronidazol może zaburzać ocenę wystąpienia poronienia. Do tej pory ryzyko tzw. późnych objawów w tym działanie rakotwórcze nie zostało w pełni określone.

W przypadku nieograniczonego stosowania nitroimidazoli przez matkę, istnieje ryzyko rakotwórczego lub teratogennego działania na płód lub noworodka. Brak danych dotyczących toksycznego działania na zarodek lub płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwunastowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Metronidazol 0,5% Fresenius wykazuje niezgodność z 10% roztworem glukozy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Opakowanie po otwarciu nie może być przechowywane i stosowane powtórnie. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy KabiPac z kapsłem - 100 mL

Wielkości opakowań:

1 pojemnik 100 mL

40 pojemników 100 mL w tekturowym pudełku

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

Stosować tylko przezroczysty roztwór bez widocznych zanieczyszczeń.

Niezużyta pozostałość produktu leczniczego nie nadaje się do dalszego stosowania.

Nie stosować produktu leczniczego, jeśli zauważy się zanieczyszczenia lub zmiany zabarwienia, lub gdy opakowanie jest uszkodzone.

Postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia pojemnika typu KabiPac:

1. Przed użyciem należy dokładnie sprawdzić wygląd pojemnika oraz roztworu – roztwór powinien być klarowny, bez zanieczyszczeń (nie należy używać pojemników uszkodzonych i (lub) wcześniej używanych).
2. Przygotowanie infuzji:
 - a) Postawić pojemnik KabiPac na stabilnej i równej powierzchni.
 - b) Usunąć plastikową osłonkę/zatyczkę z większego portu (portu do infuzji) ze strzałką skierowaną na zewnątrz opakowania.
 - c) Wprowadzić kolec zestawu do infuzji pionowo w port do infuzji, lekko obracając zestaw dłonią, drugą ręką trzymając szyjkę pojemnika.

Uwaga: Porty są jałowe, nie wymagają dezynfekcji przed pierwszym użyciem.

Wyroby medyczne przeznaczone do podawania leku należy stosować zgodnie z ich instrukcją użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4178

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.11.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2023 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr:
DZL-ZLN.4020.4843.2022
z dn. 15.02.2023 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa
Farmakoterapii i Jakości