

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazole B. Braun roztwór do infuzji

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg metronidazolu (*Metronidazolum*)

100 ml roztworu zawiera 500 mg metronidazolu

Substancje pomocnicze:

1 ml roztworu zawiera

Chlorek sodu 7,4 mg

Disodu fosforan dwunastowodny 1,5 mg

Zawartość elektrolitów (na 100 ml):

Sód 14 mmol

Chlor 13 mmol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie rozwojowi zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie metronidazolu (głównie bakterie beztlenowe).

Leczenie jest skuteczne w przypadku:

- zakażeń ośrodkowego układu nerwowego. (np. ropień mózgu, zapalenie opon mózgowych),
- zakażeń dróg oddechowych (np. martwicze zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc, ropień płuca),
- zapalenia wsierdza,
- zakażeń układu pokarmowego i jamy brzusznej, np. zapalenia otrzewnej, ropień wątroby, zakażenia po zabiegach chirurgicznych okrężnicy lub odbytnicy, chorób ropnych jamy brzusznej i miednicy,
- zakażeń ginekologicznych (np. zapalenie błony śluzowej macicy, stany po histerektomii lub cesarskim cięciu, gorączka połogowa, poronienie septyczne),
- zakażeń uszu, nosa, gardła, zębów, jamy ustnej, szczęki (np. angina Plaut-Vincenta),
- zakażeń kości i stawów (np. zapalenie szpiku),
- zgorzeli gazowej,
- posocznicy z zakrzepowym zapaleniem żył.

W zakażeniu mieszanym bakteriami beztlenowymi i tlenowymi, oprócz produktu Metronidazole B. Braun należy zastosować antybiotyk odpowiedni do leczenia zakażeń bakteriami tlenowymi.

Stosowanie zapobiegawcze jest zawsze wskazane przed zabiegami o wysokim ryzyku zakażenia bakteriami beztlenowymi (zabiegi ginekologiczne i w obrębie jamy brzusznej).

Podczas stosowania metronidazolu należy uwzględnić krajowe i międzynarodowe zalecenia dotyczące prawidłowego użycia środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę ustala się zgodnie z reakcją pacjenta na leczenie, wiekiem, masą ciała, rodzajem oraz ciężkością choroby.

Należy postępować zgodnie z następującymi zasadami dawkowania.

Dorośli i młodzież

Zwykle podaje się dawkę 500 mg co osiem godzin. Na początku leczenia można zastosować dawkę nasycającą 15 mg/kg masy ciała, jeżeli istnieją do tego wskazania medyczne.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Co 8 godzin 7 do 10 mg metronidazolu na kg masy ciała, co odpowiada dawce dobowej 20 do 30 mg metronidazolu na kg masy ciała.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zmniejszenie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania w surowicy jest wydłużony, a klirens osoczowy zmniejszony. U pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby konieczne jest podawanie mniejszych dawek (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od jego skuteczności. W większości przypadków leczenie trwające 7 dni okazuje się wystarczające. Jeżeli istnieją do tego wskazania kliniczne, leczenie można przedłużyć. (Patrz także punkt 4.4).

Zapobieganie zakażeniom okołoooperacyjnym

Dorośli i młodzież

500 mg, przy czym podawanie należy zakończyć na około godzinę przed zabiegiem. Dawkę należy powtórzyć po 8 i po 16 godzinach.

Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)

15 mg/kg mc., przy czym podawanie należy zakończyć na około godzinę przed zabiegiem. Następnie 7,5 mg/kg mc. po 8 i po 16 godzinach.

Sposób podawania

Stosować dożylnie.

Zawartość jednej butelki podawać w postaci infuzji dożylną powoli, tj. maksymalnie 100 ml nie krócej niż przez 20 minut, ale zwykle ponad godzinę.

Produkt Metronidazole B. Braun można także rozcieńczyć przed podaniem w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy.

Antybiotyki stosowane jednocześnie należy podawać oddzielnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metronidazol lub inne pochodne nitroimidazolu lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli występuje ciężkie uszkodzenie wątroby lub zaburzenia tworzenia krwinek (np. granulocytopenii), dożylną infuzję roztworu należy podawać tylko wtedy, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

Ze względu na ryzyko pogorszenia się stanu pacjenta z czynną lub przewlekłą ciężką chorobą ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, metronidazol należy podawać wyłącznie wtedy, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

U pacjentów, którym podawano metronidazol, obserwowano występowanie napadów drgawkowych i neuropatii obwodowej, z których ta ostatnia charakteryzowała się głównie drętwieniem lub parestezją kończyn. Pojawienie się nieprawidłowych objawów neurologicznych wymaga natychmiastowej oceny stosunku korzyści do ryzyka dalszego podawania produktu.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny), leczenie produktem Metronidazole B. Braun należy natychmiast przerwać i wykwalifikowany personel medyczny powinien rozpocząć odpowiednie leczenie doraźne.

Ciężka przedłużająca się biegunka, pojawiająca się podczas leczenia lub w kolejnych tygodniach, może być spowodowana rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*), patrz punkt 4.8. Choroba ta, wywołana leczeniem antybiotykami, może zagrażać życiu i wymagać dodatkowego leczenia. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Czas trwania leczenia metronidazolem lub lekami zawierającymi inne nitroimidazole nie powinien przekroczyć 10 dni. Leczenie można przedłużyć wyłącznie w szczególnych przypadkach, jeśli to bezwzględnie konieczne, kontrolując stan kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych. Powtórne leczenie należy w miarę możliwości ograniczyć do szczególnych przypadków. Ograniczeń tych należy ściśle przestrzegać, ponieważ nie można wykluczyć mutagennego działania metronidazolu i ponieważ w badaniach na zwierzętach zaobserwowano zwiększone występowanie niektórych rodzajów nowotworów.

Wydłużony czas leczenia metronidazolem może łączyć się z hamowaniem czynności szpiku, co prowadzi do zaburzenia tworzenia się krwinek. Objawy zostały przedstawione w punkcie 4.8. Należy stale monitorować liczbę krwinek podczas wydłużonego leczenia.

Produkt leczniczy zawiera 14 mmol (lub 322 mg) sodu w 100 ml. Wartość tę należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Metronidazol zaburza spektrofotometryczne oznaczenie AspAT, AlAT, LDH, triglicerydów i glukozy, powodując zaniżenie wyników.

Metronidazol wykazuje dużą absorpcję przy długości fali, na której oznacza się dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NADH). W związku z tym może się wydawać, iż metronidazol zmniejsza wartości podwyższonych aktywności enzymów wątrobowych podczas badania metodą przepływu ciągłego na podstawie spadku w punkcie końcowym obniżonego NADH. Zaobserwowano przypadki niezwykle niskiego stężenia enzymów wątrobowych, w tym wartości zerowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alkohol

Podczas leczenia metronidazolem należy unikać picia napojów alkoholowych, które mogą powodować reakcję wymiotną lub zawroty głowy (efekt disulfiramowy).

Disulfiram

Równoczesne podanie disulfiramu może powodować stany dezorientacji lub nawet reakcje psychotyczne. Należy unikać połączenia obu leków.

Busulfan

Jednoczesne podawanie z metronidazolem może znacznie zwiększać stężenie busulfanu w osoczu. Mechanizm tej interakcji nie został opisany. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej toksyczności i zgonu, związanych ze zwiększonym stężeniem busulfanu w osoczu, należy unikać jednoczesnego jego stosowania z metronidazolem.

Takrolimus

Jednoczesne podawanie z metronidazolem może zwiększać stężenie takrolimusu we krwi. Sugerowany mechanizm interakcji polega na zahamowaniu metabolizmu wątrobowego takrolimusu przez CYP4503A4. Należy często badać stężenie takrolimusu we krwi i czynność nerek oraz dopasować odpowiednio dawkowanie, szczególnie po wprowadzeniu lub zakończeniu leczenia metronidazolem u pacjentów, którzy mają ustalony schemat leczenia takrolimusem.

Pochodne kumaryny

Jednoczesne leczenie metronidazolem może wzmacniać działanie przeciwzakrzepowe i zwiększać ryzyko krwawienia wskutek zmniejszonego rozkładu w wątrobie. Konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Lit

Podczas stosowania metronidazolu równocześnie z solami litu należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ podczas stosowania metronidazolu zaobserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek.

Fenytoina

Metronidazol hamuje metabolizm podawanej równocześnie fenytoiny, tj. zwiększa się stężenie fenytoiny w osoczu. Z drugiej strony zmniejsza się skuteczność działania metronidazolu podczas równoczesnego podawania fenytoiny.

Barbiturany

Fenobarbital może nasilać metabolizm wątrobowy metronidazolu, co powoduje skrócenie okresu półtrwania w osoczu do 3 godzin.

Fluorouracyl

Metronidazol hamuje metabolizm podawanego równocześnie fluorouracylu, w skutek czego stężenie fluorouracylu w osoczu wzrasta.

Cymetydyna

Równoczesne podawanie cymetydyny w odosobnionych przypadkach może zmniejszać wydalanie metronidazolu i prowadzić do zwiększonego stężenia metronidazolu w surowicy.

Karbamazepina

Metronidazol może hamować metabolizm karbamazepiny i powodować zwiększenie jej stężenia w osoczu.

Cyklosporyna

Podczas równoczesnego leczenia cyklosporyną i metronidazolem istnieje ryzyko wzrostu stężenia cyklosporyny w surowicy. Konieczna jest częsta kontrola stężenia cyklosporyny i kreatyniny.

Amiodaron

Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu i metronidazolu zaobserwowano wydłużenie odstępu QT i torsades de pointes. W przypadku stosowania amiodaronu razem z metronidazolem może być konieczne monitorowanie odstępu QT za pomocą EKG. Jeżeli pacjent jest leczony ambulatoryjnie,

należy go poinformować, że powinien zgłosić się do lekarza w przypadku zaobserwowania takich objawów, jak zawroty głowy, kołatanie serca czy omdlenie, mogących świadczyć o wystąpieniu torsades de pointes.

Środki antykoncepcyjne

Niektóre antybiotyki w szczególnych przypadkach mogą osłabiać działanie doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez zakłócenie zachodzącej w jelitach z udziałem bakterii hydrolizy sprzężonych steroidów, a następnie zmniejszenie ponownego wchłaniania niesprzężonych steroidów. Dlatego stężenie aktywnych steroidów w osoczu maleje. Takie nietypowe interakcje mogą wystąpić u kobiet z wysokim stężeniem wydalania sprzężonych steroidów z żółcią. W Wielkiej Brytanii około 60 przypadków ciąży notowano u kobiet, stosujących środki antykoncepcyjne równocześnie z antybiotykami, np. ampicylina, amoksycylina i tetracyklina. Dostępne są także badania negatywnego wpływu kotrimoksazolu, roksytromycyny i klarytromycyny, ale liczba danych jest bardzo ograniczona.

Mykofenolan mofetylu

Substancje, które zmieniają florę przewodu pokarmowego (np. antybiotyki), mogą zmniejszać biodostępność podawanych doustnie produktów zawierających kwas mykofenolowy. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwwirusowymi zaleca się staranne kontrolowanie stanu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, w celu stwierdzenia czy nie nastąpiło osłabienie działania immunosupresyjnego kwasu mykofenolowego.

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu podczas ciąży nie zostało w wystarczającym stopniu dowiedzione. W szczególności sprzeczne są dane dotyczące stosowania produktu we wczesnym okresie ciąży. Niektóre badania wykazały zwiększoną liczbę zaburzeń rozwojowych. W doświadczeniach na zwierzętach metronidazol nie wykazywał działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Podczas pierwszego trymestru ciąży Metronidazole B. Braun można stosować wyłącznie w celu leczenia zakażeń zagrażających życiu, o ile nie ma bezpieczniejszej alternatywy. Podczas drugiego i trzeciego trymestru, Metronidazole B. Braun można stosować w leczeniu innych zakażeń, jeśli oczekiwane korzyści znacznie przewyższają potencjalne zagrożenia.

Karmienie piersią

Ponieważ metronidazol jest wydzielany z mlekiem, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią. Po zakończeniu leczenia metronidazolem, karmienia piersią nie należy wznowiać przed upływem 2 do 3 dni, z powodu przedłużonego okresu półtrwania metronidazolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Metronidazol może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i użycia maszyn, nawet jeśli stosuje się go zgodnie z zaleceniami. Dotyczy to szczególnie początku leczenia lub łączenia z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są głównie powiązane z długotrwałym stosowaniem lub dużymi dawkami leku. Najczęściej obserwowane działania obejmują mdłości, zaburzenia smaku oraz ryzyko wystąpienia neuropatii w przypadku długotrwałego stosowania.

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

Bardzo często :	$\geq 1/10$
Często :	$\geq 1/100, < 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rzadko :	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Bardzo rzadko : < 1/10 000, nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi (leukopenia, granulocytopenia i małopłytkowość) podczas leczenia metronidazolem.

Nie znana: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna.

Podczas przedłużonego podawania leku należy obowiązkowo kontrolować liczbę krwinek.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy, senność lub bezsenność, ataksja, drgawki, neuropatia obwodowa z objawami takimi, jak: parestezje, ból, napady złości i mrowienie w kończynach.

Bardzo rzadko: encefalopatia.

Jeśli wystąpią drgawki lub objawy neuropatii obwodowej, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, krótkowzroczność.

Nie znana: napadowe przymusowe patrzenie w górę.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: wymioty, nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej języka i jamy ustnej, odbijanie się z gorzkim posmakiem, napięcie w nadbrzuszu, utrata apetytu, metaliczny posmak, obłożony język.

Bardzo rzadko: ciężka przedłużająca się biegunka podczas i po leczeniu, mogąca świadczyć o rzekomobłoniastym zapaleniu jelita grubego (patrz także punkt 4.4).

Nie znana: zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: ciemny kolor moczu (spowodowany metabolitem metronidazolu).

Bardzo rzadko: bolesne oddawanie moczu, zapalenie pęcherza i nietrzymanie moczu.

Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: nadkażenie drożdżakowe narządów płciowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: podrażnienia żył (aż do zakrzepowego zapalenia żył) po podaniu dożylnym.

Rzadko: stany osłabienia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność aminotransferaz i bilirubiny w surowicy.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: lekkie lub umiarkowane reakcje nadwrażliwości, np. świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy i gorączka polekowa.

Bardzo rzadko: ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości ogólnoustrojowej: anafilaksja aż do wstrząsu anafilaktycznego.

Nie znana: zespół Stevensa-Johnsona.

W razie wystąpienia którejkolwiek z dwóch ostatnich reakcji, konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: stany dezorientacji, drażliwość, depresja.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Jako objawy przedawkowania mogą wystąpić działania niepożądane opisane w punkcie 4.8.

Postępowanie ratunkowe, antidotum

W przypadku znacznego przedawkowania metronidazolu nie jest znane szczególne leczenie ani antidotum. W razie konieczności metronidazol można skutecznie usunąć z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwważne - pochodne imidazolu

Kod ATC: J01X D01

Metronidazol jest substancją z grupy nitroimidazoli. U pierwotniaków i bakterii beztlenowych jest redukowany do acetamidu i kwasu N-(2'-hydroksyetylo)-oksamidowego. Interakcja z DNA prowadzi do hamowania syntezy kwasu nukleinowego drobnoustrojów, co powoduje śmierć patogenów. Zakres działania obejmuje zarówno pałeczki Gram-ujemne beztlenowe, pałeczki Gram-dodatnie zarodnikujące, jak i ziarniki Gram-dodatnie beztlenowe, niektóre bakterie względnie beztlenowe i niektóre pierwotniaki.

Wartości graniczne wg EUCAST minimalnego stężenia hamującego (MIC), oddzielające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych oraz średnio wrażliwe od odpornych, są następujące (wrażliwe $\leq$ oporne):

bakterie beztlenowe Gram-dodatnie (4/4)

bakterie beztlenowe Gram-ujemne (4/4)

Wykaz drobnoustrojów wrażliwych i opornych

Źródło: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Niemcy, listopad 2006:

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Actinomyces israeli</i> ^o
<i>Beztlenowe</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{o^}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Peptococcus 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>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Gatunki, których odporność nabyta może stanowić problem
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Helicobacter pylori</i>

Bakterie z wrodzoną opornością
Wszystkie tlenowe i względnie beztlenowe

^o W czasie publikacji tabeli aktualne dane nie były dostępne. W literaturze, opracowaniach i zaleceniach leczniczych wrażliwość tych gatunków jest przyjęta z założenia.

^Δ Tylko dla pacjentów uczulonych na penicylinę.

Mechanizm oporności na metronidazol

Mechanizmy oporności na metronidazol są dotychczas słabo poznane.

U *H. pylori* geny *rdxA* i *frxA* kodują reduktazy, które są konieczne do aktywacji metronidazolu, a inaktywacja tych genów powoduje odporność na metronidazol.

Inny mechanizm oporności u *B. fragilis* jest prawdopodobnie oparty na reduktazie nitroimidazolu, kodowanej przez geny *nim*. Badania pozwalające udowodnić indukcję oporności na metronidazol w szczepach *B. fragilis* zawierających gen *nim* lub bez tego genu wykazały, że oporność na metronidazol może występować nie tylko w szczepach *nim*-dodatnich, ale także w szczepach *nim*-ujemnych, co świadczy o tym, że na oporność wpływają mechanizmy inne niż związane z genami *nim*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W związku z tym, że produkt Metronidazole B. Braun jest podawany w postaci infuzji dożylniej, biodostępność wynosi 100%.

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu metronidazol rozmieszcza się w wielu tkankach. Metronidazol występuje w większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym w żółci, kościach, ropniu mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym, wątrobie, ślinie, nasieniu i wydzielinach w pochwie, osiągając stężenia podobne do stężeń w osoczu. Przenika też przez łożysko i do mleka kobiecego w stężeniach odpowiadających stężeniom w surowicy krwi. Wiązanie z białkami wynosi poniżej 20%, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 36 l.

Metabolizm

Metronidazol jest metabolizowany w wątrobie poprzez utlenianie łańcucha bocznego i tworzenie glukuronidu. Metabolitami są: produkt utleniania kwasu, pochodna hydroksylowa oraz glukuronid. Głównym metabolitem w osoczu jest metabolit hydroksylowy natomiast w moczu – metabolit kwasowy.

Wydalanie

Okolo 80% substancji wydalone jest z moczem, przy czym mniej niż 10% wydalone jest w postaci metronidazolu. Niewielkie ilości wydalone są przez wątrobę. Okres półtrwania wynosi około 8 (6 do 10) godzin.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek opóźnia wydalenie w stopniu nieistotnym.

W ciężkich chorobach wątroby oczekuje się, że klirens osoczowy będzie zmniejszony, a okresu półtrwania w surowicy krwi - przedłużony (do 30 godzin).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po powtarzanym podawaniu metronidazolu szczurom przez 26 do 80 tygodni, do dystrofii jąder i gruczołu krokowego dochodziło jedynie po podawaniu dużych dawek. U psów działanie toksyczne po długotrwałym podawaniu pojawiło się w postaci ataksji oraz drżenia. Podczas badań u małp, po podawaniu leku przez okres jednego roku wykazano zależne od dawki nasilenie zwyrodnienia komórek wątrobowych.

Metronidazol po redukcji grupy nitrowej posiada działanie mutagenne w stosunku do bakterii. Badania nie wykazały działania mutagennego względem komórek ssaków *in vitro* i *in vivo*. Badania limfocytów u pacjentów leczonych metronidazolem nie wykazały istotnego uszkodzenia DNA. Dostępne są wyniki badań wskazujące na działanie powodujące rozwój nowotworu u szczurów i myszy. Po podaniu doustnym u myszy wystąpił wzrost zachorowań na nowotwory płuc. Nie jest to jednak spowodowane mechanizmem genotoksycznym, ponieważ nie wykazano wzrostu stopnia mutacji w różnych narządach, włącznie z płucami, u myszy transgeniczných po podaniu wysokich dawek metronidazolu.

Podczas badań na szczurach i królikach nie zaobserwowano wpływu teratogenne go lub innego działania embriotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwunastowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niniejszego produktu leczniczego nie należy łączyć z innymi produktami leczniczymi za wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w nienaruszonym opakowaniu
3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania
Niewykorzystaną zawartość opakowania należy zutylizować. Nie można jej wykorzystać w późniejszym czasie.

Okres ważności produktu leczniczego po zmieszaniu z innymi składnikami
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, czas przechowywania i warunki przed użyciem stanowią odpowiedzialność użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C chyba, że rozcieńczenie nastąpiło w kontrolowanych, walidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu chroniącym przed światłem. Warunki przechowywania rozcieńczone go produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest dostępny w następujących opakowaniach:

- butelki z polietylenu o niskiej gęstości
zawartość: 100 ml, dostępne w opakowaniach zbiorczych 10 i 20 butelek

Nie wszystkie rozmiary opakowań mogą być dostępne w sprzedaży

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

Inne instrukcje postępowania z produktem:

Do użytku jednorazowego. Niewykorzystaną zawartość poddać utylizacji.

Produkt może być rozcieńczany 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem glukozy do infuzji. Podczas procedur rozcieńczania, należy przestrzegać uwag dotyczących jałowości. Można stosować, jeśli roztwór jest czysty a pojemnik lub zamknięcie nie wykazują śladów uszkodzenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Niemcy

Adres:

34209 Melsungen, Niemcy
Telefon: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

...

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

...

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO