

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 (*Metronidazolum*).

Osmolarność roztworu wynosi 300 mOsmol/l.

pH: 4,5 - 7,0

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie zakażenia wywoływane przez bakterie beztlenowe lub chorobotwórcze pierwotniaki np.:

- zapalenie otrzewnej;
- zapalenie szpiku;
- posocznica (w tym posocznica połogowa);
- zakażenie kości i stawów;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- ropnie wątroby;
- zapalenie przymacicza;
- zapalenie błony śluzowej macicy;
- zakażenia ran po zabiegu chirurgicznym;
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego np. ropień mózgu;
- zakażenie przewodu pokarmowego;
- zapalenie wsierdzia.

Szeroki zakres działania obejmuje:

- drobnoustroje chorobotwórcze zwłaszcza:
 - *Bacteroides*;
 - *Fusobacteria*;
 - *Clostridia*;
 - *Eubacteria*,
 - ziarniaki beztlenowe i
 - *Gardnerella vaginalis*
- oraz pierwotniaki:
 - *Trichomonas*;
 - *Entamoeba histolytica*;
 - *Giardia lamblia* i
 - *Balantidium coli*.

Metronidazol może być podawany profilaktycznie w okresie okołoperacyjnym, w szczególności przed zabiegami podczas których można spodziewać się zakażenia bakteriami beztlenowymi (np. z przewodu pokarmowego lub żeńskiego układu płciowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawać w powolnej infuzji dożylniej z szybkością około 5 ml/minutę.

U pacjentów w podeszłym wieku stosować ostrożnie, zwłaszcza w dużych dawkach, gdyż dane dotyczące modyfikacji dawkowania są ograniczone.

Zakażenia wywołane przez beztlenowce:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat

Co 8 godzin 500 mg metronidazolu (100 ml) w infuzji dożylniej z prędkością 5 ml roztworu/minutę.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat

Co 8 godzin 7,5 mg metronidazolu/kg mc. (1,5 ml roztworu/kg mc.) w infuzji dożylniej z prędkością 5 ml roztworu/minutę.

Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat

Bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego należy podać 500 mg metronidazolu (100 ml) w infuzji dożylniej z prędkością 5 ml roztworu/minutę. Powyższą dawkę należy powtórzyć po 8 i 16 godzinach od podania pierwszej dawki.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat

Bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego należy podać 7,5 mg/kg mc. metronidazolu (1,5 ml roztworu/kg mc.) w infuzji dożylniej z prędkością 5 ml roztworu/minutę. Powyższą dawkę należy powtórzyć po 8 i 16 godzinach od podania pierwszej dawki.

Przeciwpierwotniakowo:

Dorośli

W zakażeniach wywołanych pierwotniakiem (*Entamoeba histolytica*) 500 do 750 mg metronidazolu (100 do 150 ml roztworu) co 8 godzin w infuzji dożylniej z prędkością 5 ml roztworu/minutę przez 5 do 10 dni.

U pacjentów z niewydolnością wątroby, a także u pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę.

Metronidazolu w postaci roztworu do infuzji nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na metronidazol, pochodne nitroimidazolowe lub inne składniki produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrożnie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz z nieprawidłowym obrazem krwi - głównie leukopenią. Stosowanie metronidazolu u pacjentów z chorobami krwi zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia leukopenii. W czasie leczenia należy badać obraz krwi.

Znacząca kumulacja może wystąpić u pacjentów z encefalopatią wątrobową. Wynikające stąd duże stężenie metronidazolu w osoczu może nasilić objawy encefalopatii. W takich przypadkach dawkę dobową należy zmniejszyć do 1/3 i można produkt leczniczy podawać raz na dobę.

Dawkę należy także zmniejszyć u pacjentów w podeszłym wieku.

Przy stosowaniu dużych dawek u pacjentów z organicznymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego (w tym u pacjentów z padaczką) może wystąpić neuropatia i zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Podczas stosowania produktu leczniczego METRONIDAZOL 0,5% FRESENIUS u pacjentów z zaburzoną czynnością serca może wystąpić niewydolność układu krążenia ze względu na zwiększoną objętość płynów w układzie naczyniowym.

Szczególne środki ostrożności należy zachować w przypadku pacjentów ze skłonnościami do obrzęków oraz u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy (może wystąpić retencja sodu i wody w organizmie). W niewydolności nerek nie zmienia się okres półtrwania metronidazolu w osoczu, zatem nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Niemniej jednak w niewydolności nerek metabolity metronidazolu nie są usuwane.

U pacjentów poddanych hemodializie metronidazol i jego metabolity są skutecznie usuwane podczas 8 godzinnej okresu dializy, zatem należy podać ponownie metronidazol natychmiast po zakończeniu hemodializy.

U pacjentów z niewydolnością nerek poddanych przerywanej dializie otrzewnowej lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej rutynowe dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego (co najmniej 10 dni) może dojść do rozwinięcia się neuropatii obwodowych (mrowienie, bóle, niedowład), napadów drgawek, stanów splątania, osłabienia, bezsenności i zawrotów głowy oraz kandydozy jamy ustnej, pochwy i przewodu pokarmowego.

U pacjentów którym podaje się metronidazol, w zależności od stosowanej metody oznaczania aminotranferazy asparaginianowej, wyniki mogą być fałszywie niskie.

W czasie leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu kuracji nie należy pić alkoholu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z alkoholem metronidazol powoduje wystąpienie reakcji disulfiramopodobnej, zatem nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania metronidazolu i doustnych środków przeciwzakrzepowych typu warfaryny zanotowano nasilenie działania tych ostatnich, zatem może być konieczne zmniejszenie ich dawki. Należy monitorować czas protrombinowy.

U pacjentów, którym podawano jednocześnie sole litu i metronidazol obserwowano wzrost poziomu litu w osoczu z objawami uszkodzenia nerek, zatem przed rozpoczęciem podawania metronidazolu należy ograniczyć lub odstawić lit.

U pacjentów, którym podaje się sole litu i metronidazol należy monitorować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.

U pacjentów przyjmujących fenobarbital metronidazol jest szybciej metabolizowany, okres półtrwania zmniejsza się do około 3 godzin.

Cymetydyna wpływa na metabolizm wątrobowy metronidazolu wydłużając jego eliminację i powodując wzrost stężenia w osoczu. Zwiększa to ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

4.6 Cięża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania metronidazolu u kobiet w ciąży.

Do chwili obecnej brak jest danych, które wskazywałyby, że metronidazol może powodować uszkodzenie płodu. Produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w ciąży (szczególnie w jej pierwszym trymestrze) lub podawać kobietom karmiącym piersią, jeśli lekarz nie uzna tego za absolutnie niezbędne.

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

Produkt leczniczy może zmniejszyć zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. W czasie stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak napady drgawek, osłabienie, bezsenność, zawroty głowy i depresja, które mogą utrudnić prowadzenie pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli produkt leczniczy podaje się według zalecanych schematów dawkowania, ciężkie działania niepożądane występują rzadko.

Czasami występuje nieprzyjemny „metaliczny” posmak w ustach, obłożony język, nudności, wymioty, zaburzenia żołądka i jelit.

Może wystąpić pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy przemijający po odstawieniu produktu leczniczego.

Rzadko donoszono o występowaniu anafilaksji.

Bardzo rzadko obserwowano następujące działania niepożądane: nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, cholestazę wewnątrzwątrobową, żółtaczkę, agranulocytozę, neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość aplastyczną, nadmierną senność lub bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, ataksję, wysypkę skórą, świąd, ciemniejsze zabarwienie moczu (spowodowane metabolitami metronidazolu), bóle mięśni i bóle stawów.

Podczas intensywnej i (lub) długotrwałej terapii metronidazolem zanotowano przypadki neuropatii obwodowej, przemijających napadów drgawkowych, depresji, osłabienia.

W większości przypadków neuropatia przemijała po odstawieniu metronidazolu lub zmniejszeniu dawki.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznego sposobu leczenia w razie znaczącego przedawkowania metronidazolu.

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

Postępowanie lecznicze obejmuje obserwację stanu chorego i podtrzymywanie podstawowych funkcji życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne imidazolu.

Kod ATC: J01XD01

Metronidazol ma działanie przeciwpierwotniakowe i przeciwbakteryjne.

Jest aktywny wobec bakterii beztlenowych oraz pierwotniaków *Trichomonas vaginalis* i innych pierwotniaków włączając *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia*.

Mechanizm działania polega na interakcji z DNA komórek bakterii, w wyniku którego dochodzi do zahamowania syntezy kwasów nukleinowych co prowadzi do obumarcia komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metronidazol podlega szerokiej dystrybucji w tkankach. Produkt leczniczy przenika łatwo do płynów ustrojowych, wątroby, płuc, kości, mleka matki, śliny, wydzieliny pochwy, gdzie osiąga stężenie zbliżone do stężeń w osoczu.

Okres półtrwania w osoczu wynosi 8,5 godziny, co najmniej połowa podanej dawki wydalą się z moczem w postaci niezmienionej oraz metabolitów. Słabo wiąże się z białkami osocza - mniej niż 20%.

Metronidazol przenika przez barierę łożyska. U kobiet karmiących piersią metronidazol jest wydzielany z mlekiem w stężeniu zbliżonym do obserwowanego w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

LD₅₀ u myszy po podaniu dożylnym wynosiła 1200 do 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./dobę spowodowały dystrofię jąder i atrofię prostaty. U psów dawki 75 mg/kg mc./dobę wywołały niezdolność (ataksję) i drżenie. U małp dawki 45, 100, 225 mg/kg mc./dobę podawane przez rok spowodowały uszkodzenie komórek wątroby. U ludzi przy podawaniu dawki 18 mg/kg mc./dobę przez 8 tygodni, rzadko obserwowano działania niepożądane pod postacią cholestazy wewnątrzwątrobowej i neuropatii obwodowych.

Mutagenność

W limfocytach pacjentów po długotrwałej terapii metronidazolem wystąpił podwyższony poziom mutacji chromosomalnych.

Teratogenność, embriotoksyczność

U szczurów dawki do 200 mg/kg mc./dobę i u królików do 150 mg/kg mc./dobę nie były teratogenne ani embriotoksyczne.

Brak jest wystarczających danych świadczących o bezpieczeństwie stosowania metronidazolu w ciąży. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania metronidazolu na początku ciąży są rozbieżne, niektóre badania wskazują na zwiększenie liczby nieprawidłowo rozwijających się ciąż.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwunastowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami. METRONIDAZOL 0,5% FRESENIUS wykazuje niezgodność z roztworem glukozy 10%.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Pojemnik PE KabiPac:

Nie zamrażać. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojemnik PE:

Przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić przed światłem.
Chronić przed temperaturami ujemnymi.

Opakowanie po otwarciu nie może być przechowywane i stosowane powtórnie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik PE 100 ml

Pojemnik PE KabiPac 100 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosować tylko przezroczysty roztwór bez widocznych zanieczyszczeń.

Niezużyta pozostałość nie nadaje się do ponownego stosowania.

Nie stosować w przypadku uszkodzenia opakowania lub wystąpienia zmian wizualnych w roztworze.

Postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

ul. Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4178

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

26.05.1999

27.07.2004

24.05.2005

11.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.12.2013

ZATWIERDZONE

zgodnie z Decyzją

UR/2018212/13.....

z dn. 04.12.2013.....

Dyrektor Rejestracji,
Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Jakości
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Małgorzata Czekierda-Kurczab