

gk

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przeźroczysty 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, bakteremia, 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*.
Preparat 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. Preparat 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 preparatu należy rozpocząć na 5-10 minut przed zabiegiem operacyjnym.

Wdrożenie do użytku
Opublikowano w: ...
...
...
...
...
...

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% 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 wlewu należy przygotować bezpośrednio przed zastosowaniem). Roztwór pozostały po wlewie nie może być powtórnie użyty. Nie należy stosować preparatu 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. Preparat 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 preparatu 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:

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metronidazol, inne składniki preparatu lub 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.
- Preparat 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 preparat 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).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Metronidazol nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i przedłuża czas protrombinowy. Należy unikać równoczesnego stosowania tych preparatów. 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 preparatów 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 preparatów 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 preparatów.
- 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 preparatów, 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 Ciąża i laktacja

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.

Metronidazol przenika do mleka kobiecego, osiągając w nim stężenia bliskie stężeniom leku w osoczu, dlatego w okresie laktacji nie należy przyjmować preparatu. Jeśli jednak leczenie jest konieczne - należy rozważyć decyzję o przerwaniu karmienia.

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

Brak danych dotyczących przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 preparatu mogą wystąpić:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

umiarkowana, przemijająca leukopenia i trombocytopenia;

bardzo rzadko agranulocytoza, neutropenia i pancytopenia, często ustępujące po odstawieniu preparatu. Opisano 1 przypadek aplazji szpiku.

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 jądłowstręt.

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 preparatu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

bardzo rzadko nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne i żółtaczka, ustępujące po odstawieniu preparatu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

zakrzepowe zapalenie żył (można tego uniknąć lub zmniejszyć częstość występowania przez krótkotrwale zakładanie cewnika dożylnego).

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 układu immunologicznego

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

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 $1,1 \pm 0,4$ l/kg mc.

10% podanej dawki leku wiąże się z białkami osocza.

Metronidazol przechodzi przez barierę łożyska, przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Okolo 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 przeciwprwotniakowe.

Eliminacja

Lek wydala 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 $1,3 \pm 0,3$ ml/min/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji: $8,5 \pm 2,9$ 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% wykazuje niezgodność z: mrówczanem cefamandolu, solą sodową cefoksytyny, 10% roztworem glukozy, mleczanem sodu, solą potasową benzylopenicyliny.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane zawierające 20 ml roztworu po 10 sztuk w tekturowym pudełku z ulotką.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie należy stosować preparatu 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.03.1989 / 25.05.1999 / 30.07.2004 / 16.06.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-10