

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Polpharma 250 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 250 mg metronidazolu (*Metronidazolum*).

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki koloru kremowo-białego, obustronnie wypukłe, z jednej strony przedzielone rowkiem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zakażeń bakteriami beztlenowymi z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, ziarniaki beztlenowe i *Gardnerella vaginalis*, a także pierwotniakami *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium*.
- Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym spowodowanych bakteriami beztlenowymi, szczególnie gatunkami z rodzaju *Bacteroides* i *Streptococcus*.
- Lecznictwo w zakażeniach spowodowanych bakteriami beztlenowymi (posocznica, bakteremia, zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie płuc, zapalenie szpiku, gorączka połogowa, ropień w obrębie miednicy mniejszej, zapalenie przymacicza, zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych).
- Rzęsistkowica układu moczowo-płciowego zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.
- Bakteryjne zapalenie pochwy.
- Pełzakowica (ameboza).
- Giardioza (lamblioza).
- Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł.
- Ostre zakażenia okołozębowe.
- Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny (zakażenia bakteriami beztlenowymi).
- W skojarzeniu z innymi zalecanymi lekami w leczeniu wrzodu trawiennego z jednoczesnym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie, doustnie:

#### ***Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez bakterie beztlenowe***

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: początkowo 1 g (4 tabletki 250 mg) w dawce jednorazowej, następnie po 1 tabletki 250 mg 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach, do czasu głodówki przedoperacyjnej.

Dzieci od 5 do 12 lat: 125 mg co 8 godzin przez 2 doby.

Niemowlęta i dzieci do 5 lat: 5 mg/kg masy ciała co 8 godzin przez 2 doby.

#### ***Zakażenia bakteriami beztlenowymi***

Lecznictwo metronidazol można stosować jako jedyny lek lub łącznie z innymi preparatami przeciwbakteryjnymi. Przeciętny okres leczenia nie powinien trwać dłużej niż 7 dni.

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 1 - 2 tabletki 250 mg 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach.

Niemowlęta i dzieci do 12 lat: 7,5 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach.

### ***Rzęsistkowica***

**Uwaga:** leczenie przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych.

Kobiety: 2 razy na dobę 250 mg (1 tabletka 250 mg) rano i wieczorem w czasie posiłku przez 10 dni lub 750 mg rano i 1250 mg wieczorem przez 2 dni bądź 2 g w pojedynczej jednorazowej dawce.

Mężczyźni: przeciętnie 2 razy na dobę 250 mg (1 tabletkę 250 mg) rano i wieczorem w czasie posiłku przez 10 dni lub 750 mg rano i 1250 mg wieczorem przez 2 dni, bądź 2 g w pojedynczej jednorazowej dawce.

Dzieci: 35 - 50 mg/kg mc./dobę, w trzech dawkach podzielonych, przez 10 dni.

### ***Bakteryjne zapalenie pochwy***

Dorośli: 500 mg (2 tabletki 250 mg) rano i wieczorem przez 7 dni lub 2 g jednorazowo.

### ***Pelzakowica (ameboza)***

Dorośli: 750 mg (3 tabletki 250 mg) 3 razy na dobę przez 5 - 10 dni.

Dzieci: 35 - 50 mg/kg mc./dobę, w trzech dawkach podzielonych, przez 5 - 10 dni.

### ***Giardioza (lamblioza)***

Dorośli: 250 mg trzy razy na dobę przez 5-7 dni lub 2 g raz na dobę przez 3 dni.

Dzieci:

– od 2 do 5 lat: ½ tabletki 250 mg 2 razy na dobę (dawka dobową 250 mg),

– od 6 do 10 lat: 3 razy na dobę po ½ tabletki 250 mg (375 mg na dobę).

Powyżej 10 lat: 2 razy na dobę 1 tabletkę 250 mg (500 mg na dobę).

Preparat przyjmuje się rano i wieczorem zazwyczaj przez 5 do 10 dni. Jeśli to konieczne, leczenie można powtórzyć po 4 - 6 tygodniach, o czym decyduje lekarz.

### ***Eradykacja *Helicobacter pylori****

Metronidazol powinien być stosowany przez co najmniej 7 dni w skojarzeniu z innymi lekami zalecanymi w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Dorośli: 500 mg (2 tabletki 250 mg) od 2 do 3 razy na dobę przez 7 – 14 dni.

Brak specjalnych zaleceń w przypadku stosowania u dzieci.

### ***Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł***

Dorośli: 250 mg 2 razy na dobę przez 3 dni.

Dzieci: 35 - 50 mg/kg mc./dobę, w trzech dawkach podzielonych, przez 3 dni.

### ***Ostre zakażenia okołozębowe***

Dorośli: 250 mg 2 razy na dobę przez 3-7 dni.

Niemowlętom i dzieciom o wadze mniejszej niż 10 kg należy podawać proporcjonalnie mniejsze dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku: lek powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania w dużych dawkach.

### ***Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny***

Dorośli: 500 mg 2 razy na dobę przez 7 dni.

### ***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.

#### **Sposób użycia:**

UWAGA! Tabletki można rozkruszyć, aby ułatwić podawanie dzieciom.

Preparat można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **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.
- Pacjenci, u których w czasie terapii wystąpiły zaburzenia neurologiczne (drgawienie, mrowienie kończyn lub drgawki), mogą przyjmować preparat tylko wtedy, jeśli korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko wystąpienia powikłań.
- Preparat należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz encefalopatią wątrobową (patrz punkt 4.2).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych kortykosteroidami oraz podatnych na występowanie obrzęków.
- 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.
- 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: „Interakcje”).
- Metronidazol może wpływać na wskaźniki niektórych badań laboratoryjnych (AspAT, ALAT, LDH, trójglicerydy, glukoza).

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Metronidazol stosowany z preparatami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny, przedłuża czas protrombinowy. Dlatego należy odpowiednio zmienić dawkowanie tych leków.
- 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 jednocześnie podawanie tych preparatów jest konieczne, w czasie leczenia należy kontrolować poziom litu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.
- Metronidazol może wchodzić w interakcję z terfenadyną i astemizolem i wywołać działania niepożądane ze strony układu krążenia (w zapisie ekg wydłużenie odstępu QT, arytmie itp.).
- 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 disulfirame.
- 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.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### ***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 wydziela się do mleka matki, osiągając stężenia bliskie stężeniom leku w osoczu. W okresie laktacji nie należy przyjmować preparatu. Jeśli jednak leczenie jest konieczne - należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia.

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

Brak danych na temat przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 żółtaczkę, ustępujące po odstawieniu preparatu.

#### *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 przeciw pierwotniakom, kod ATC: P01A B01

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 oksydoredukcyjny metronidazolu jest niższy niż ferredoksyny, białko transportujące 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 *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 fragilis* (*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 nie wykazuje działania bakteriobójczego w stosunku do większości bakterii tlenowych i względnych beztlenowców, grzybów i wirusów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### **Wchłanianie**

Metronidazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (min. 80%). Tylko w niewielkich ilościach, wchłania się po podaniu dopochwowym.

Po podaniu preparatu w dawce 250 mg, 500 mg lub 2 g zdrowym ochotnikom stężenie maksymalne w osoczu występuje w czasie 1 - 3 godzin i wynosi odpowiednio 4,6 - 6,5 µg/ml, 11,5 - 13 µg/ml i 30 - 45 µg/ml. Obecność pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania i obniża stężenie maksymalne metronidazolu w surowicy krwi.

Około 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

### **Dystrybucja**

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 6 - 8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania metronidazolu może się wydłużyć.

### **Metabolizm**

Średnio 30 - 60% doustnie podanego metronidazolu ulega przemianie w wątrobie na drodze hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Główny metabolit 2 - hydroksy metronidazol 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 pacjentów w podeszłym wieku.

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

## 5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

### **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 mutagenie. Działania takiego nie obserwowano w badaniach na chomikach.

### **Kancerogenność**

W kilku badaniach na myszach, którym podawano metronidazol rozwinęły się nowotwory płuc. U samców myszy 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 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**

Skrobia ziemniaczana  
Żelatyna  
Glukoza ciekła  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

### **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**

Tabletki Metronidazol Polpharma pakowane są po 20 sztuk w blistry z foli Al/PVC (2 blistry po 10 tabletek) i umieszczane w litografowanym pudełku tekturowym.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1602

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

05.04.1965 r. / 28.08.1990 r. / 25.05.1999 r. / 30.07.2004 r. / 06.06.2005 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.02.2014 r.

*Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z Decyzją UR/ZD/0627/14 z dn. 20.02.2014 r.*