

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2008 -04- 09

yl

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Polpharma 500 mg tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka dopochwowa zawiera 500 mg metronidazolu (*Metronidazolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki koloru białego z odcieniem żółtawym, o kształcie podłużnych pałeczek z zaokrąglonymi końcami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol Polpharma tabletki dopochwowe 500 mg wskazany jest do miejscowego leczenia:

- rzęsistkowicy wywołanej przez *Trichomonas vaginalis*;
- bakteryjnego zapalenia pochwy wywołanego przez *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U dorosłych i młodzieży: dopochwowo 1 tabletkę 500 mg wieczorem przez 10 dni.

Przed włożeniem do pochwy, tabletkę można delikatnie zwilżyć w przegotowanej i ostudzonej wodzie. Nie należy przerywać leczenia w czasie menstruacji.

Uwaga:

Leczenie rzęsistkowicy przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych, gdyż bezobjawowa rzęsistkowica u mężczyzny jest częstym źródłem ponownego zakażenia u kobiet. W przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy jednoczesne leczenie u mężczyzn zasadniczo nie jest konieczne.

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

Preparat należy ostrożnie stosować u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (u tych pacjentów metronidazol jest metabolizowany powoli, czego efektem może być kumulowanie się leku i jego metabolitów w organizmie).
- z padaczką lub innymi chorobami neurologicznymi (po podaniu ogólnoustrojowym metronidazolu, występowały neuropatia obwodowa i drgawki);
- z leukopenią lub jej występowaniem w wywiadzie (podczas stosowania tabletek dopochwowych istnieje możliwość nasilenia leukopenii lub jej wywołania, szczególnie podczas dłuższego lub powtórnego stosowania).

W czasie leczenia metronidazolem może niekiedy wystąpić zapalenie szyjki macicy lub pochwy wywołane drożdżakami, które może wymagać zastosowania odpowiedniego preparatu przeciwwgrzybiczego.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-620 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 4.5).

Metronidazol może wpływać na wskaźniki niektórych badań laboratoryjnych (AspAT, ALAT, LDH, trójglicerydy, heksokinaza glukozy, leukocyty).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Metronidazol stosowany z lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny, wydłuża czas protrombinowy.
- 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 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 disulfiramed.
- 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.

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 w nim 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

Podczas miejscowego leczenia metronidazolem mogą występować następujące działania niepożądane:

- **Wymagające konsultacji lekarskiej:**

Najczęściej (6-15%): zapalenie szyjki macicy lub pochwy wywołane drożdżakami (świąd w pochwie, ból podczas stosunku płciowego; gęste, białe upławy bezwonne lub o łagodnym zapachu).

Nieczęsto: kurcze lub bóle brzucha (3,4%); pieczenie lub podrażnienie prącia partnera seksualnego; piekący ból podczas oddawania moczu lub częstsze oddawanie moczu; zapalenie sromu (świąd, palący ból lub zaczerwienienie w okolicy narządów płciowych).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

- **Wymagające konsultacji lekarskiej tylko w przypadkach, gdy utrzymują się lub są uporczywe:**

Nieczęste: zaburzenia smaku w tym metaliczny smak, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, bóle głowy), suchość w jamie ustnej, obłożony język, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności lub wymioty), brak apetytu.

- **Nie wymagające konsultacji lekarskiej:**

Nieczęste: ciemne zabarwienie moczu.

- **Wymagające konsultacji lekarskiej, jeśli wystąpią po zakończeniu leczenia metronidazolem:**

Zapalenie pochwy wywołane przez drożdżaki (świąd w pochwie lub zewnętrznych narządach płciowych; ból podczas stosunku płciowego; gęste, białe upławy bezwonne lub o łagodnym zapachu).

W rzadkich przypadkach po podaniu ogólnoustrojowym metronidazolu występowały zmiany skórne (wysypka), pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, drgawki, neuropatia obwodowa, które mogą wystąpić również po podaniu dopochwowym. Bardzo rzadko występowała encefalopatia, podostry zespół mózdkowy (np. ataksja, upośledzenie wymowy, zaburzenia chodzenia, oczopląs, drżenie, zaburzenia koordynacji ruchowej) oraz ototoksyczność. W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, leczenie preparatem należy przerwać. Ciężkie objawy mogą wymagać natychmiastowej konsultacji medycznej.

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: Ginekologiczne leki przeciwwzakaźne i antyseptyczne. Pochodne imidazolu. **Kod ATC:** G01A F01

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 oksydo-redukcyjny 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. Metronidazol działa na następujące pierwotniaki: *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 wykazuje aktywność *in vivo* w stosunku do następujących bakterii pochwowch:

Gardnerella vaginalis, *Bacteroides species* i *Mycoplasma hominis*.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Około 20% dawki podanej dopochwowo (500 mg) wchłania się układowo, a osiągnięte stężenie w osoczu wynosi około 12% stężenia po podaniu pojedynczej dawki 500 mg podanej doustnie. Maksymalne stężenie w surowicy $C_{\max}$ 1,89 mg/l występuje po czasie $T_{\max}$ 20 godzin.

Dystrybucja

Mniej niż 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

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

Metabolizm

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 przeciwprzotniakowe.

Eliminacja

Metronidazol i jego metabolity wydalają się głównie przez nerki 60-80%. Natomiast z kałem wydala 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 chorych w podeszłym wieku.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 mutagennie. Działania takiego nie obserwowano w badaniach na chomikach.

Kancerogenność

W kilku badaniach na myszach, którym podawano metronidazol rozwinęły się nowotwory płuc. U samców otrzymujących metronidazol w wysokich dawkach (500 mg/kg mc./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 powodował uszkodzenia płodów po podaniu ciężarnym szczurom w dawce pięciokrotnie większej od stosowanej u ludzi. Podawany ciężarnym myszom w dawce stosowanej u ludzi, działał toksycznie na płód po podaniu dootrzewnowym; nie działał toksycznie po podaniu doustnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Al/PCW zawierający 10 tabletek dopochwowych wraz z ulotką w 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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1603

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

29.07.1965 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

2008 -05- 2 1