

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazole B. Braun, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

100 ml roztworu zawiera 500 mg metronidazolu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 0,14 mmol (czyli 3,22 mg) sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

*Zawartość elektrolitów (na 100 ml):*

Sód 14 mmol

Chlor 13 mmol

### 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).

Metronidazol jest wskazany w leczeniu następujących chorób u dorosłych i dzieci:

- zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (np. ropień mózgu, zapalenie opon mózgowych),
- zakażeń płuc i opłucnej (np. martwicze zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc, ropień płuca),
- zapalenia wsierdza,
- zakażeń przewodu pokarmowego i jamy brzusznej (np. zapalenie otrzewnej, ropień wątroby, zakażenia po zabiegach chirurgicznych okrężnicy lub odbytnicy, choroby ropne 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 kości i szpiku),
- zgorzeli gazowej,
- posocznicy z zakrzepowym zapaleniem żył.

W zakażeniu mieszanym bakteriami beztlenowymi i tlenowymi, oprócz produktu leczniczego 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).

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego użycia środków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę ustala na podstawie rodzaju oraz ciężkości choroby, wieku, masy ciała i reakcji pacjenta na leczenie.

Należy postępować zgodnie z następującymi zasadami dawkowania.

### *Dorośli i młodzież*

#### Leczenie zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe

Zwykle podaje się dawkę 1500 mg (300 ml) w pierwszym dniu leczenia, a następnie 1000 mg (200 ml) w pojedynczej dawce w dniach kolejnych.

Zamiast tego można podawać 500 mg (100 ml) co 8 godzin. Na początku leczenia można zastosować dawkę nasycającą 15 mg/kg masy ciała, jeżeli istnieją do tego wskazania medyczne.

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 okołoperacyjnym spowodowanym przez bakterie beztlenowe:

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

### *Dzieci i młodzież*

#### Leczenie zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe

- Dzieci w wieku od >8 tygodni do 12 lat:  
Zazwyczaj dawka dobową wynosi 20 – 30 mg na kg masy ciała na dobę, podawane w jednej dawce lub podzielone na dawki 7,5 mg na kg masy ciała co 8 godzin. Dawkowanie można zwiększyć do 40 mg na kg masy ciała, w zależności od ciężkości zakażenia.
- Dzieci poniżej 8. tygodnia życia:  
15 mg na kg masy ciała w postaci jednorazowej dawki dobowej lub podzielone na dawki 7,5 mg na kg masy ciała, co 12 godzin.
- U noworodków w wieku poniżej 40 tygodni wieku ciążowego:  
Do kumulacji metronidazolu może dojść w pierwszym tygodniu życia, dlatego też po kilkudniowym leczeniu zaleca się monitorowanie stężenia metronidazolu w surowicy.

Leczenie trwa zwykle 7 dni.

#### Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym spowodowanym przez bakterie beztlenowe:

- Dzieci w wieku poniżej 12 lat:  
20 – 30 mg na kg masy ciała w postaci pojedynczej dawki podanej 1 – 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym.
- Dzieci w wieku poniżej 40 tygodni wieku ciążowego:  
10 mg na kg masy ciała w pojedynczej dawce przed zabiegiem chirurgicznym.

### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane, patrz punkt 5.2.

U pacjentów poddawanych dializie należy zaplanować standardową dawkę metronidazolu po zabiegach hemodializy, w dniach dializowania, aby zrekompensować jego utratę w trakcie procedury.

### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Okres półtrwania w surowicy oraz klirens osoczowy jest wydłużony u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby, dlatego też pacjentom z ciężką chorobą wątroby należy podawać mniejsze dawki (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Stosować dożylnie.

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

Produkt leczniczy Metronidazole B. Braun można także rozcieńczyć przed dożylnym 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 na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub zaburzeniami tworzenia krwinek (np. granulocytopenią) dożylną infuzję roztworu metronidazolu należy stosować tylko w przypadkach, gdy 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 także tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

U pacjentów otrzymujących metronidazol obserwowano występowanie napadów padaczkowych, mioklonii 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 leczniczego. Patrz także punkt 4.8.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny; patrz także punkt 4.8) leczenie produktem leczniczym Metronidazole B. Braun należy natychmiast przerwać. 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.

### **Hepatotoksyczność u pacjentów z zespołem Cockayne'a**

Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem w postaci do podawania ogólnoustrojowego u pacjentów z zespołem Cockayne'a, odnotowano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem. W tej grupie pacjentów nie należy

stosować metronidazolu, chyba że uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko, oraz jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne.

Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania oraz po jej zakończeniu należy wykonać testy wątrobowe, aby upewnić się, że czynność wątroby mieści się w granicach normy lub że został osiągnięty poziom wartości początkowych. Jeśli parametry czynności wątroby będą znacznie podwyższone, należy zaprzestać stosowania leku.

Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby natychmiast przerwali przyjmowanie metronidazolu oraz zgłosili swojemu lekarzowi wszelkie objawy, mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (patrz punkt 4.8).

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.

#### Specjalne ostrzeżenia / środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 322 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 0,16% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### Zaburzenie wyników badań laboratoryjnych

Metronidazol zaburza enzymatyczne spektrofotometryczne oznaczenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), trójglicerydów i glukozy metodą heksokinazową, powodując zniżenie wyników (wynik może osiągnąć zero).

Metronidazol wykazuje dużą absorbancję przy długości fali, na której oznacza się dinukleotydy nikotynoamidoadeninowy (ang. nicotinamide adenine dinucleotide, 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 małej aktywności enzymów wątrobowych, w tym wartości zerowe.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi**

#### *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*.

#### *Barbiturany*

Fenobarbital może zwiększyć tempo metabolizmu metronidazolu w wątrobie, skracając okres jego półtrwania w osoczu do 3 godzin.

#### *Busulfan*

Jednoczesne podawanie busulfanu z metronidazolem może znacząco zwiększyć stężenie busulfanu w osoczu krwi. Nie opisano mechanizmu interakcji. Należy unikać jednoczesnego podawania busulfanu i metronidazolu ze względu na możliwość wystąpienia dużej toksyczności i śmiertelności związanej ze wzrostem stężenia busulfanu w osoczu.

#### *Karbamazepina*

Metronidazol może zahamować metabolizm karbamazepiny, co może doprowadzić do wzrostu stężenia karbamazepiny w osoczu.

### *Cymetydyna*

Jednoczesne podawanie cymetydyny może w pojedynczych przypadkach spowolnić eliminację metronidazolu z organizmu, zwiększając jego stężenie w surowicy.

### *Środki antykoncepcyjne*

Niektóre antybiotyki w pewnych wyjątkowych przypadkach mogą osłabiać działanie doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez zakłócenie hydrolizy sprzężonych steroidów zachodzącej w jelitach z udziałem bakterii, a przez to zmniejszenie ponownego wchłaniania niesprzężonych steroidów. Wskutek tego mechanizmu zmniejsza się stężenie aktywnych steroidów w osoczu. Takie nietypowe interakcje mogą wystąpić u kobiet z dużym wydalaniem sprzężonych steroidów z żółcią. Odnotowano przypadki, w których doustne środki antykoncepcyjne w połączeniu z antybiotykami, np. ampicyliną, amoksylicyną, tetracyklinami, a także metronidazolem okazywały się nieskuteczne.

### *Pochodne kumaryny*

Jednoczesne leczenie metronidazolem może nasilać przeciwkrzepliwe działanie tych leków i zwiększać ryzyko krwawienia będącego skutkiem słabszego metabolizmu w wątrobie. Może wystąpić konieczność skorygowania dawki antykoagulanta.

### *Cyklosporyna*

W trakcie równoczesnej terapii cyklosporyną i metronidazolem występuje ryzyko wyższego stężenia cyklosporyny w surowicy. Konieczne jest wówczas częste monitorowanie stężenia cyklosporyny i kreatyniny.

### *Disulfiram*

Jednoczesne podawanie disulfiramu może powodować stan splątania, a nawet reakcje psychotyczne. Należy unikać łączenia tych dwóch środków.

### *Fluorouracyl*

Metronidazol hamuje metabolizm podawanego jednocześnie fluorouracylu, tzn. wzrasta stężenie fluorouracylu w osoczu.

### *Lit*

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu metronidazolu z solami litu, ponieważ zaobserwowano, że w warunkach terapii metronidazolem obserwuje się podwyższone stężenie litu.

### *Mykofenolan mofetylu*

Substancje zmieniające florę układu pokarmowego (np. antybiotyki) mogą obniżać biodostępność doustną produktów kwasu mykofenolowego. Zaleca się przeprowadzenie dokładniejszych badań laboratoryjnych i klinicznych w celu uzyskania dowodu na osłabione immunosupresyjne działanie kwasu mykofenolowego przy badaniach klinicznych i przesiewowych w trakcie jednoczesnej terapii środkami przeciwko zakażeniom.

### *Fenytoina*

Metronidazol hamuje metabolizm jednocześnie podawanej fenytoiny, a zatem stężenie fenytoiny w osoczu wzrasta. Z drugiej strony skuteczność metronidazolu jest mniejsza przy równoczesnym podawaniu fenytoiny.

### *Takrolimus*

Jednoczesne podawanie z metronidazolem może spowodować wzrost stężenia takrolimusu we krwi. Proponowany mechanizm polega na blokowaniu metabolizmu takrolimusu w wątrobie, za pośrednictwem CYP3A4. Należy systematycznie sprawdzać poziom takrolimusu we krwi i czynność nerek oraz odpowiednio korygować dawkowanie, w szczególności po rozpoczęciu lub zakończeniu terapii metronidazolem u pacjentów, u których doszło do stabilizacji stanu w wyniku terapii takrolimusem.

## **Inne rodzaje interakcji**

### *Alkohol*

Należy unikać spożywania napojów alkoholowych w trakcie kuracji metronidazolem, ponieważ łączne stosowanie tych środków wywołuje działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub wymioty (działanie podobne do disulfiramu).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Patrz punkt 4.5, „Środki antykoncepcyjne”

### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu podczas ciąży nie zostało w wystarczającym stopniu dowiedzione. W szczególności sprzeczne są dane dotyczące stosowania produktu leczniczego 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.

### Płodność

Jedynie podczas badań na zwierzętach wskazano potencjalnie negatywny wpływ metronidazolu na układ rozrodczy u samców przy podawaniu dużych dawek znacznie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę dla człowieka.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

Bardzo często:	( $\geq 1/10$ )
Często:	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często:	( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Rzadko:	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
Bardzo rzadko:	( $< 1/10\ 000$ )
Nie znana:	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

<u>Często:</u>	nadkażenie <i>Candida</i> (np. zakażenia narządów płciowych).
<u>Rzadko:</u>	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, które może wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia, objawiające się jako ciężka, uporczywa biegunka. Informacje na temat leczenia doraźnego, patrz punkt 4.4.

### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

**Bardzo rzadko:** zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi (granulocytopenia, agranulocytoza, pancytopenia i małopłytkowość) podczas leczenia metronidazolem. Patrz punkt 4.4.  
**Nie znana:** leukopenia, niedokrwistość aplastyczna.

### *Zaburzenia układu immunologicznego*

**Rzadko:** Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości ogólnoustrojowej: anafilaksja, do wstrząsu anafilaktycznego.  
Ciężkie reakcje skórne, patrz poniższy punkt „silne reakcje skórne „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej””.  
Te ciężkie reakcje wymagają natychmiastowej interwencji medycznej (**patrz punkt 4.4**).  
**Nie znana:** Łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości, np. reakcje skórne (patrz punkt „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” poniżej), obrzęk naczynioruchowy.

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

**Nie znana** Anoreksja

### *Zaburzenia psychiczne*

**Bardzo rzadko:** Zaburzenia psychotyczne, w tym stany splątania, omamy  
**Nie znana:** Depresja

### *Zaburzenia układu nerwowego*

**Bardzo rzadko:** Encefalopatia, ból głowy, gorączka, senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i ruchu, uczucie wirowania, ataksja, upośledzenie wymowy, drgawki.  
**Nie znana:** Senność lub bezsenność, mioklonie, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa objawiająca się w postaci parestezji, ból, odczuwanie jakby dotyku futra i mrowienie kończyn.  
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych  
Jeśli wystąpią drgawki lub objawy neuropatii obwodowej lub encefalopatii, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. Patrz punkt 4.4.

### *Zaburzenia oka*

**Bardzo rzadko:** zaburzenia widzenia, np. podwójne widzenie, krótkowzroczność.  
**Nie znana:** napadowe przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych, neuropatia/zapalenie nerwu wzrokowego.

### *Zaburzenia serca*

**Rzadko:** zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

**Niezbędnie często:** wymioty, nudności, biegunka, zapalenie języka i jamy ustnej, odbijanie się z gorzkim posmakiem, napięcie w nadbrzuszu, metaliczny posmak, obłożony język.  
Dysfagia (spowodowana działaniem metronidazolu na ośrodkowy układ nerwowy)  
**Bardzo rzadko:** zapalenie trzustki

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

**Bardzo rzadko:** nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny  
Zapalenie wątroby, żółtaczką

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

**Bardzo rzadko:** alergiczne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka  
zespół Stevensa i Johnsona  
**Nie znana** toksyczna nekroliza naskórka  
**Wystąpienie dwóch ostatnich działań wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej (patrz punkt 4.4)**  
**Nie znana** rumień wielopostaciowy

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni.

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: ciemny kolor moczu (spowodowany przez metabolit metronidazolu).

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Nieznana: podrażnienie żył (aż do zakrzepowego zapalenia żył) po podaniu dożylnym, stany osłabienia, gorączka.

Po rozpoczęciu ogólnoustrojowego stosowania metronidazolu u pacjentów z zespołem Cockayne'a odnotowano przypadki ciężkiej nieodwracalnej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

*Objawy*

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

*Leczenie*

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 przeciwwzakaźne do stosowania ogólnoustrojowego – pochodne imidazolu, kod ATC: J01X D01

Mechanizm działania

Sam metronidazol nie jest skuteczny. Jest to stabilny związek, który może wnikać do drobnoustrojów. W warunkach beztlenowych, z udziałem oksydoreduktazy pirogronianowo-ferrodoksynowej mikroorganizmów z metronidazolu powstają rodniki nitrozowe działające na DNA. Następuje oksydacja ferredoksyny i flawodoksyny. Rodniki nitrozowe tworzą addukty z parami zasad DNA, co prowadzi do pęknięcia łańcucha DNA i w następstwie do śmierci komórki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność metronidazolu zależy głównie od ilorazu maksymalnego stężenia w surowicy ( $c_{max}$ ) i minimalnego stężenia hamującego (MIC), które odnoszą się do danego mikroorganizmu.



### Wartości graniczne

Do badań metronidazolu stosowana jest typowa seria rozcieńczeń. Określono minimalne stężenie hamujące, co stanowi kryterium do odróżniania mikroorganizmów wrażliwych na lek od lekoopornych - EUCAST (Europejska komisja ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe, ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ustaliła następujące wartości graniczne odróżniające bakterie wrażliwe (ang. susceptible, S) od bakterii opornych (ang. resistant, R):

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie (S:  $\leq 4$  mg/l R  $> 4$  mg/l)

Bakterie beztlenowe Gram-ujemne (S:  $\leq 4$  mg/l R  $> 4$  mg/l)

### *Lista drobnoustrojów wrażliwych i opornych*

Źródło: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (ZARS) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Niemcy, styczeń 2011 r.:

<b>Często wrażliwe gatunki</b>
<b><i>Beztlenowe</i></b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>°</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°Δ</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. <sup>°</sup>
<b><i>Inne drobnoustroje</i></b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>°</sup>

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

<b>Mikroorganizmy samoistnie odporne</b>
Wszystkie bezwzględne tlenowce
<b><i>Mikroorganizmy Gram-dodatnie</i></b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b><i>Mikroorganizmy Gram-ujemne</i></b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

<sup>°</sup> W czasie publikacji tabeli aktualne dane nie były dostępne. W literaturze podstawowej, podręcznikach i zaleceniach leczniczych przyjęto założenie wrażliwości tych szczepów.

<sup>Δ</sup> Tylko dla pacjentów uczulonych na penicylinę.

### Mechanizmy oporności na metronidazol

Mechanizmy oporności na metronidazol są dotychczas poznane tylko częściowo.

U *H. pylori* oporność na metronidazol spowodowana jest przez mutacje genu kodującego nitroreduktazę NADPH. Mutacje te prowadzą do zamiany aminokwasów, co sprawia, że enzym ten staje się nieaktywny. W związku z tym nie zachodzi etap aktywacji metronidazolu do aktywnych rodników nitrozowych.

Szczepy *Bacteroides* odporne na metronidazol zawierają geny kodujące reduktazy nitroimidazolu, które przekształcają nitroimidazole w aminoimidazole, co uniemożliwia powstawania rodników nitrozowych o działaniu przeciwbakteryjnym.

Występuje pełna oporność krzyżowa na metronidazol i inne pochodne nitroimidazolu (tynidazol, ornidazol, nimorazol).

Prewalencja nabytej oporności u różnych gatunków może się różnić w zależności od obszaru geograficznego i czasu. W związku z tym powinny być dostępne lokalne informacje dotyczące oporności, konieczne zwłaszcza dla skutecznego leczenia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości co do skuteczności metronidazolu z uwagi na lokalne występowanie oporności, należy zwrócić się o poradę eksperta. Konieczne jest, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń lub nieskuteczności leczenia, rozpoznanie mikrobiologiczne obejmujące określenie gatunków patogenów i ich wrażliwości na metronidazol.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ponieważ produkt leczniczy Metronidazole B. Braun jest podawany w postaci infuzji dożylniej, biodostępność wynosi 100%.

### Dystrybucja

Po wstrzyknięciu metronidazol jest w znacznym stopniu dystrybuowany do tkanek organizmu. Metronidazol występuje w większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym w żółci, kościach, ropniach mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym, wątrobie, ślinie, nasieniu i wydzielinach pochwy, 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 to 36 litrów.

### 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.

### Eliminacja

Około 80% substancji zostaje wydalone z moczem, przy czym mniej niż 10% - w postaci niezmięnionej. Niewielkie ilości wydalone są przez wątrobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8 (6 do 10) godzin.

### Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2

### *Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów*

Niewydolność nerek opóźnia wydalanie w stopniu nieistotnym.

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Toksyczność po podaniu jednokrotnym*

Najmniejsza opublikowana toksyczna dawka podanego dożylnie metronidazolu została określona na 30 mg na kg masy ciała.

### *Toksyczność po podaniu wielokrotnym*

U psów działanie toksyczne po wielokrotnym podawaniu pojawiło się w postaci ataksji oraz drżenia. W badaniach u małp, przy podawaniu leku przez okres jednego roku wykazano zależne od dawki nasilenie zwyrodnienia komórek wątrobowych.

### *Działanie mutagenne i rakotwórcze*

Metronidazol po redukcji grupy nitrowej posiada działanie mutagenne w stosunku do bakterii. Badania o prawidłowej metodyce 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 transgenicznych po podaniu dużych dawek metronidazolu.

### *Toksyczny wpływ na rozród*

Podczas badań na szczurach i królikach nie zaobserwowano wpływu teratogenego ani innego działania embriotoksycznego. Po wielokrotnym podawaniu metronidazolu przez 26–80 tygodni u szczurów zaobserwowano zanik jąder i gruczołu krokowego tylko przy podawaniu dużych dawek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Disodu fosforan dwunastowodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### ***W oryginalnym opakowaniu***

3 lata

#### ***Po pierwszym otwarciu opakowania***

Niewykorzystaną zawartość opakowania należy wyrzucić. Nie można jej wykorzystać w późniejszym czasie.

#### ***Po rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami***

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, czas przechowywania i warunki przed użyciem stanowią odpowiedzialność użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C chyba, że rozcieńczenie nastąpiło w kontrolowanych, walidowanych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy jest dostępny w następujących opakowaniach:  
– butelki z polietylenu o niskiej gęstości, zawartość: 100 ml,  
dostępne w opakowaniach 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

*Inne instrukcje dotyczące postępowania z produktem:*

Do użytku jednorazowego. Niewykorzystany pojemnik oraz jego zawartość poddać utylizacji.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do infuzji. Podczas procedur rozcieńczania należy przestrzegać uwag dotyczących jałowości.

Można stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty i bezbarwny lub lekko żółty, a pojemnik i zamknięcie nie wykazują śladów uszkodzenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

*Adres do korespondencji:*  
34209 Melsungen, Niemcy  
Telefon: +49/5661/71-0  
Fax: +49/5661/71-4567

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

Pozwolenie nr 15655

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17-06-2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

26.05.20223