

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 (*Metronidazolum*)

100 ml roztworu zawiera 500 mg metronidazolu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera

Sodu chlorek 7,4 mg

Disodu fosforan dwunastowodny 1,5 mg

Zawartość elektrolitów (na 100 ml):

Sód 14 mmol

Chlor 13 mmol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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 osób 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 leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie dostosowuje się do indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, wieku i masy ciała pacjenta oraz rodzaju i ciężkości choroby.

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 > 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 w wieku < 8 tygodni:
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 < 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 < 12 lat:
20 – 30 mg na kg masy ciała w postaci pojedynczej dawki podanej 1 – 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym.
- Noworodki < 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 hemodializie 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

Stosowanie dożylnie.

Zawartość jednej butelki podawać w postaci infuzji dożylnej 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.

Również, ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby, należy stosować metronidazol u pacjentów z czynnymi lub przewlekłymi ciężkimi chorobami obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego jedynie w przypadku, 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.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) 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 *Clostridioides 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 produktami leczniczymi 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.

Szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia metronidazolem lub u pacjentów z obniżoną odpornością mogą wystąpić zaburzenia równowagi prawidłowej flory (przerost grzybów/bakterii) i możliwe nadkażenia.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem metronidazolu zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym toksyczną nekrolizę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), zespół Stevensa i Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) i ostrą uogólnioną osutkę kropkową (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). Objawy mogą być ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe SCAR, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie metronidazolu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

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.

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).

Specjalne ostrzeżenia/środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 322 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 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 zaniżenie wyników (wynik może osiągnąć zero).

Metronidazol wykazuje dużą absorbancję przy długości fali, na której oznacza się dinukleotyd 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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, zwłaszcza gdy metronidazol jest podawany razem z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT. Podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu i amiodaronu lub cyprofloksacyny zaobserwowano, odpowiednio, wydłużenie odstępu QT i *torsades de pointes*. W przypadku stosowania amiodaronu lub cyprofloksacyny 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.

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 antykoagulantu.

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 leków.

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 lekami 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

Podczas leczenia metronidazolem należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub wymioty (działanie podobne do disulfiramu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 produktu leczniczego. 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:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

<u>Często:</u>	Nadkażenia grzybicze i bakteryjne.
<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

<u>Bardzo rzadko:</u>	Zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi (granulocytopenia, agranulocytoza, pancytopenia i małopłytkowość) podczas leczenia metronidazolem. Patrz punkt 4.4.
<u>Częstość nieznana:</u>	Leukopenia, niedokrwistość aplastyczna.

W przypadku długotrwałego podawania tego produktu leczniczego konieczne jest regularne monitorowanie liczby krwinek.

Zaburzenia układu immunologicznego

<u>Rzadko:</u>	Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości ogólnoustrojowej: anafilaksja, do wstrząsu anafilaktycznego.
<u>Częstość nieznana:</u>	Łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości, np. reakcje skórne (patrz punkt „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” poniżej), obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<u>Częstość nieznana:</u>	Anoreksja.
---------------------------	------------

Zaburzenia psychiczne

<u>Bardzo rzadko:</u>	Zaburzenia psychotyczne, w tym stany splątania, omamy.
<u>Częstość nieznana:</u>	Depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

<u>Bardzo rzadko:</u>	Encefalopatia, ból głowy, gorączka, senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i ruchu, uczucie wirowania, ataksja, upośledzenie wymowy, drgawki.
<u>Częstość nieznana:</u>	Senność lub bezsenność, mioklonie, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa objawiająca się w postaci parestezji, szumy uszne, zaburzenia słuchu, utrata słuchu (w tym czuciowo-nerwowy ubytek słuchu), ból, odczuwanie jakby dotyku futra i mrowienie kończyn. Aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

Jeśli wystąpią drgawki lub objawy neuropatii obwodowej lub encefalopatii, należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.

Zaburzenia oka

<u>Bardzo rzadko:</u>	Zaburzenia widzenia, np. podwójne widzenie, krótkowzroczność.
<u>Częstość nieznana:</u>	Napadowe przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych, neuropatia/zapalenie nerwu wzrokowego (w odosobnionych przypadkach).

Zaburzenia serca

<u>Rzadko:</u>	Zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T.
----------------	---

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: 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.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Alergiczne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka.

Częstość nieznana: Rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka (TEN), zespół Stevensa i Johnsona (SJS), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: Bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbędnie często: Ciemny kolor moczu (spowodowany przez metabolit metronidazolu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: Podrażnienie żył (aż do zakrzepowego zapalenia żył) po podaniu dożylnym, stany osłabienia, gorączka.

Dzieci i młodzież

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

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 powstawanie 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.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla metronidazolu. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Lista drobnoustrojów wrażliwych i opornych

Źródło: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (ZARS) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Niemcy, maj 2024 r.:

Powszechnie wrażliwe gatunki
<i>Beztlenowe</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o

<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Inne drobnoustroje
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Gatunki, których odporność nabyta może stanowić problem
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Helicobacter pylori</i> ¹

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

[°] W czasie publikacji tabeli aktualne dane nie były dostępne. W literaturze podstawowej, podręcznikach i zaleceniach leczniczych przyjęto założenie wrażliwości tych szczepów.

¹ Wskaźnik oporności u pacjentów leczonych wcześniej tylko raz wynosi $\geq 50\%$.

^Δ Tylko dla pacjentów uczulonych na penicylinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ponieważ produkt leczniczy Metronidazole B. Braun jest podawany w postaci infuzji dożyłnej, 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 niezmienionej. 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 teratogennego 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 nienaruszonym 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 zużyty natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty 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.

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

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.

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 czerwca 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2015

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

27.03.2025