

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg metronidazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonymi literami „M” i „500” po jednej stronie i linią podziału po drugiej. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- Leczenie zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na metronidazol (zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie kości i szpiku, gorączka poporodowa, ropień miednicy, zakażenia ran po operacji).
- Zapobieganie pooperacyjnym beztlenowym zakażeniom bakteryjnym.
- Rzęsistkowica moczowo-płciowa.
- Bakteryjne zapalenie pochwy.
- Ameboza.
- Lamblioza.
- Ostre zakażenia przyzębia, w tym ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł.
- W skojarzeniu z innymi zalecanymi produktami leczniczymi w leczeniu wrzodu trawiennego z jednoczesnym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj zalecane dawkowanie jest następujące:

Zapobieganie infekcjom pooperacyjnym wywołanym przez bakterie beztlenowe (w chirurgii ginekologicznej lub jelita grubego)

Metronidazol będzie podawany zapobiegawczo 24 godziny przed zabiegiem chirurgicznym do minimum 4 godzin po zamknięciu rany lub dłużej, w zależności od ryzyka zakażenia.
--

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 g pojedynczej dawki, a następnie 500 mg co 8 godzin w ciągu 24 godzin przed leczeniem; pooperacyjne podawanie dożylnie lub doodbytniczo, dopóki pacjent nie będzie mógł przyjmować tabletek.
Dzieci w wieku poniżej 12 lat: od 20 do 30 mg/kg mc. w pojedynczej dawce podawanej 1 do 2 godzin przed zabiegiem.
Wcześnieaki urodzone przed 40. tygodniem ciąży: 10 mg/kg mc. w pojedynczej dawce przed operacją.

Zakażenie bakteriami beztlenowymi

Metronidazol terapeutycznie można stosować jako pojedynczy lek lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi. Średni okres leczenia nie powinien trwać dłużej niż 7 dni.
Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 500 mg 3 razy na dobę.
Dzieci w wieku powyżej 8 tygodni do 12 lat: zwykle stosowana dawka dobową wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych 7,5 mg/kg mc. podawanych co 8 godzin. Dobowa dawka może zostać zwiększona do 40 mg/kg mc., w zależności od ciężkości infekcji. Czas trwania leczenia wynosi zwykle 7 dni.
Dzieci w wieku poniżej 8 tygodni: 15 mg/kg mc na dobę w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych 7,5 mg/kg mc. podawanych co 12 godzin.
U wcześniaków urodzonych przed 40 tygodniem ciąży kumulacja metronidazolu może wystąpić w pierwszym tygodniu życia, dlatego stężenia metronidazolu w surowicy należy najlepiej monitorować po kilku dniach terapii.

Rzęsistkowica

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg w pojedynczej dawce lub w dawce 250 mg trzy razy na dobę przez 7 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni.
Leczenie powinno odbywać się jednocześnie u partnerów seksualnych.
Dzieci w wieku poniżej 10 lat: 40 mg/kg mc. doustnie w pojedynczej dawce lub od 15 do 30 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych na 2 do 3 dawek przez 7 dni. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 2000 mg.

Bakteryjne zapalenie pochwy

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg rano i wieczorem przez 7 dni lub 2000 mg w pojedynczej dawce.

Ameboza

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg do 750 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.
Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 200 mg do 400 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.
Dzieci w wieku od 3 do 7 lat: 100 mg do 200 mg cztery razy na dobę przez 5-10 dni.
Dzieci w wieku od 1 do 3 lat 100 mg do 200 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Alternatywny schemat dawkowania dla tego stanu (dawka w mg na kg mc.): Dzieci w wieku od 1 do 10 lat: od 35 do 50 mg/kg mc. na dobę w trzech podzielonych dawkach przez 5 do 10 dni, nie więcej niż 2400 mg na dobę.

Lamblioza

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg raz na dobę przez 3 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 10 dni.
Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 1000 mg raz na dobę przez 3 dni.
Dzieci w wieku od 3 do 7 lat: 600 mg do 800 mg raz na dobę przez 3 dni.
Dzieci w wieku od 1 do 3 lat: 500 mg raz na dobę przez 3 dni.

Alternatywny schemat dawkowania dla tego stanu (dawka w mg na kg mc.): od 15 do 40 mg/kg mc. na dobę, podzielone na 2 do 3 dawek.

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Metronidazol należy stosować przez co najmniej 7 dni w skojarzeniu z innymi lekami przepisnymi w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Dorośli: 500 mg 2 do 3 razy na dobę przez 7-14 dni.

Dzieci i młodzież: 20 mg/kg mc. na dobę nie więcej niż 500 mg dwa razy na dobę przez 7-14 dni.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z oficjalnymi wytycznymi.

Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł

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

Dzieci: od 35 do 50 mg/kg mc. na dobę w trzech podzielonych dawkach przez trzy dni.

Ostre infekcje przyzębia

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 17 lat: 250 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat: od 200 do 250 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 9 lat: 100 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 6 lat: 100 mg dwa razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 1 do 2 lat: 50 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ okres półtrwania w surowicy jest wydłużony, a klirens w osoczu jest opóźniony w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby, pacjenci z ciężką chorobą wątroby będą wymagać mniejszych dawek (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby całkowitą dawkę dobową metronidazolu należy zmniejszyć do jednej trzeciej, a obliczoną ilość produktu leczniczego podawać w pojedynczej dawce dobowej (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

W tej populacji dostępne są ograniczone dane. Dane te nie wskazują na potrzebę zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów poddawanych hemodializie konwencjonalną dawkę metronidazolu należy zaplanować po hemodializie w dniach dializy, aby zrekompensować usunięcie metronidazolu podczas zabiegu.

U pacjentów poddawanych przerywanej dializie otrzewnowej lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, szczególnie w dużych dawkach.

Sposób podawania

Podanie doustne.

W przypadku niektórych opisanych powyżej dawek istnieją również inne produkty lecznicze zawierające metronidazol w różnym stężeniu (tabletki powlekane, 250 mg) i innej postaci farmaceutycznej (roztwór do infuzji, 5 mg/ml).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną metronidazol lub inne pochodne 5-nitroimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pierwszy trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się regularne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne (w tym pełną morfologię krwi) w przypadku leczenia dużymi dawkami lub długotrwałym leczeniu, w przypadku występującej wcześniej dyskrazji krwi, w przypadku ciężkiej infekcji i ciężkiej niewydolności wątroby.

U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub zaburzeniami hematopoezy (np. granulocytopenia) metronidazol należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne zagrożenia.

- Metronidazol nie wykazuje bezpośredniego działania bakteriobójczego na bakterie tlenowe i względnie beztlenowe.
- Istnieje ryzyko, że pomimo wyeliminowania *Trichomonas vaginalis*, zakażenie gonokokami może nadal się utrzymywać.
- Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie metronidazolu może powodować ciemniejsze zabarwienie moczu.
- Czas trwania leczenia metronidazolem lub lekami zawierającymi inne nitroimidazole nie powinien przekraczać 10 dni. Tylko w szczególnych przypadkach, i jeśli to jest to bezwzględnie konieczne, okres leczenia można przedłużyć, czemu towarzyszy odpowiednie monitorowanie kliniczne i laboratoryjne. Powtórzenie terapii powinno być ograniczone w jak największym stopniu i tylko do konkretnych przypadków. Ograniczeń tych należy ściśle przestrzegać, ponieważ nie można bezpiecznie wykluczyć możliwości rozwoju działania mutagennego metronidazolu oraz ponieważ w doświadczeniach na zwierzętach odnotowano wzrost częstości występowania niektórych nowotworów.
- W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny; patrz także punkt 4.8), leczenie metronidazolem należy natychmiast przerwać, a wykwalifikowany personel medyczny musi rozpocząć leczenie doraźne.
- Podczas stosowania metronidazolu były zgłaszane przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, czasami prowadzących do zgonu, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) lub ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP) (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o objawach i uważnie obserwować reakcje skóry. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy SJS lub TEN (np. objawy grypopodobne, postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami w błonach śluzowych) lub AGEP (uogólniony rumień gorączkowy związany z krostkami), leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.8).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub przewlekłą chorobą ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów neurologicznych (z wyjątkiem pacjentów z ropniem mózgu).
- Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych, takich jak neuropatia obwodowa lub uogólniona (w tym parestezje, ataksja, zawroty głowy, drgawki).
- U pacjentów leczonych metronidazolem zgłaszano drgawki, mioklonie i neuropatię obwodową, ta ostatnia charakteryzująca się głównie drętwieniem lub parestezją kończyn. Pojawienie się nieprawidłowych objawów neurologicznych wymaga szybkiej oceny stosunku korzyści do ryzyka kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.8).
- Metronidazol jest metabolizowany głównie przez utlenianie w wątrobie. Istotne upośledzenie klirensu metronidazolu może wystąpić w przypadku zaawansowanej niewydolności wątroby. U pacjentów z encefalopatią wątrobową może wystąpić znaczna kumulacja, a wynikające z tego duże stężenia metronidazolu w osoczu mogą przyczyniać się do objawów encefalopatii. Dlatego metronidazol należy podawać ostrożnie pacjentom z encefalopatią wątrobową (patrz punkt 4.2).
- Długotrwałe leczenie metronidazolem może wiązać się z depresją szpiku kostnego, prowadzącą do zaburzenia hematopoezy. Objawy patrz punkt 4.8. Podczas długotrwałej terapii należy dokładnie monitorować liczbę krwinek.

- Należy poinformować pacjentów, aby nie spożywali alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu leczenia, ze względu na ryzyko reakcji disulfiramu (patrz punkt 4.5).
- Metronidazol może zakłócać wyniki niektórych badań laboratoryjnych (aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AspaT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH)), trójglicerydy, stężenie glukozy we krwi, powodując zmniejszenie wartości (prawdopodobnie do zera).
- Ciężka uporczywa biegunka występująca podczas leczenia lub w kolejnych tygodniach może być spowodowana rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego (w większości przypadków spowodowanym przez *Clostridium difficile*) (patrz punkt 4.8). Ta choroba jelit, wywołana przez antybiotykoterapię, może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowego odpowiedniego leczenia. Nie należy podawać przeciw perystaltycznych produktów leczniczych.

Hepatotoksyczność u pacjentów z zespołem Cockayne'a

Zgłaszano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności/ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z bardzo szybkim początkiem po rozpoczęciu leczenia u pacjentów z zespołem Cockayne'a podczas stosowania produktów zawierających metronidazol do stosowania ogólnego. W tej populacji nie należy stosować metronidazolu chyba że uważa się, że korzyść przeważa nad ryzykiem i jeśli nie jest dostępne alternatywne leczenie. Testy czynności wątroby należy wykonać tuż przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie i po zakończeniu leczenia, dopóki czynność wątroby nie znajdzie się w normalnym zakresie lub do osiągnięcia wartości wyjściowych. Jeśli wyniki testów czynności wątroby będą znacznie zwiększone podczas leczenia, stosowanie leku należy przerwać. Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby niezwłocznie zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy potencjalnego uszkodzenia wątroby i zaprzestali przyjmowania metronidazolu (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Amiodaron

Zgłaszano wydłużenie odstępu QT i *torsade de pointes* podczas jednoczesnego podawania metronidazolu i amiodaronu. Wskazane może być monitorowanie odstępu QT w EKG, jeśli amiodaron jest stosowany w skojarzeniu z metronidazolem. Pacjentom leczonym ambulatoryjnie należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie *torsade de pointes*, takie jak zawroty głowy, kołatanie serca lub omdlenia.

Barbiturany

Fenobarbital może zwiększać metabolizm wątrobowy metronidazolu, zmniejszając jego okres półtrwania do 3 godzin.

Busulfan

Jednoczesne stosowanie z metronidazolem może znacznie zwiększyć stężenie busulfanu w osoczu. Mechanizm interakcji nie został opisany. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej toksyczności i śmiertelności związanej ze zwiększonym stężeniem busulfanu w osoczu, należy unikać jednoczesnego stosowania busulfanu z metronidazolem.

Karbamazepina

Metronidazol może hamować metabolizm karbamazepiny i w konsekwencji zwiększać stężenie w osoczu.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny może zmniejszać eliminację metronidazolu w pojedynczych przypadkach, a następnie prowadzić do zwiększonego stężenia metronidazolu w surowicy.

Leki antykoncepcyjne

Niektóre antybiotyki mogą, w wyjątkowych przypadkach, osłabiać działanie tabletek antykoncepcyjnych, zakłócając bakteryjną hydrolizę koniugatów steroidowych w jelicie, a tym samym zmniejszając ponowne wchłanianie niesprężonego steroidu. Dlatego stężenia aktywnego sterydu w osoczu zmniejszają się. Ta niezwykła interakcja może wystąpić u kobiet z dużym wydalaniem koniugatów steroidowych z żółcią. Istnieją doniesienia o przypadkach niepowodzenia doustnej antykoncepcji stosowanej w skojarzeniu z różnymi antybiotykami, np. ampicylina, amoksycylina, tetracykliny, a także metronidazol.

Pochodne kumaryny

Jednoczesne leczenie metronidazolem może nasilać ich działanie przeciwzakrzepowe i zwiększać ryzyko krwawienia, w wyniku zmniejszonego metabolizmu pochodnych kumaryny w wątrobie. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego leczenia cyklosporyną i metronidazolem istnieje ryzyko zwiększenia stężenia cyklosporyny w surowicy. Konieczne jest częste monitorowanie cyklosporyny i kreatyniny.

Disulfiram

Jednoczesne podawanie disulfiramu może powodować stany splątania, a nawet reakcje psychiatryczne. Należy unikać skojarzonego stosowania obu substancji.

Fluorouracyl

Metronidazol hamuje metabolizm jednocześnie podawanego fluorouracylu, tj. zwiększa się stężenie fluorouracylu w osoczu.

Lit

Należy zachować ostrożność, gdy metronidazol jest podawany jednocześnie z solami litu, ponieważ podczas leczenia metronidazolem obserwowano zwiększone stężenie litu w surowicy. Należy zmniejszyć dawki soli litu lub przerwać leczenie litem przed podaniem metronidazolu. U pacjentów leczonych litem podczas leczenia metronidazolem należy monitorować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.

Mykofenolan mofetylu

Substancje zmieniające florę żołądkowo-jelitową (np. antybiotyki) mogą zmniejszać biodostępność doustną produktów leczniczych zawierających kwas mykofenolowy. Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne i laboratoryjne w celu wykazania osłabienia działania immunosupresyjnego kwasu mykofenolowego podczas jednoczesnego leczenia lekami przeciwko zakażeniom.

Fenytoina

Metronidazol hamuje metabolizm jednocześnie podawanej fenytoiny, tj. zwiększa się stężenie fenytoiny w osoczu. Z drugiej strony skuteczność metronidazolu zmniejsza się, gdy fenytoina jest podawana jednocześnie.

Takrolimus

Jednoczesne stosowanie z metronidazolem może zwiększać stężenie takrolimusu we krwi. Proponowanym mechanizmem jest hamowanie metabolizmu takrolimusu w wątrobie przez CYP 3A4. Należy często kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i czynność nerek, a dawkę odpowiednio dostosowywać, szczególnie po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia metronidazolem u pacjentów, u których ustabilizowano leczenie takrolimusem.

Inne rodzaje interakcji

Alkohol

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Patrz punkt 4.5 „Leki antykoncepcyjne”

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu podczas ciąży nie zostało wystarczająco wykazane. W szczególności doniesienia o stosowaniu we wczesnej ciąży są sprzeczne. Niektóre badania wykazały zwiększony odsetek wad rozwojowych. W badaniach na zwierzętach z metronidazolem nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Metronidazol jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści ze stosowania produktu leczniczego u matki przewyższają ryzyko uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

Metronidazol przenika do mleka ludzkiego, a jego stężenie jest zbliżone do stężenia metronidazolu w osoczu. Produktu leczniczego Metronidazol Aurovitas nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak konieczne jest leczenie, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują tylko na potencjalny negatywny wpływ metronidazolu na męski układ rozrodczy i tylko w przypadku podania dużych dawek znacznie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy, dezorientacji, omamów, drgawek lub przemijających zaburzeń widzenia. Zaleca się, aby nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej są określone 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Ciężkie działania niepożądane występują rzadko w zalecanych schematach. Zaleca się, aby klinicyści rozważający ciągłe leczenie w celu złagodzenia stanów przewlekłych przez okresy dłuższe niż zalecane, powinni rozważyć możliwe korzyści terapeutyczne w stosunku do ryzyka neuropatii obwodowej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: nadkażenia *Candida* (np. infekcje narządów płciowych).

Rzadko: rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego, które może wystąpić podczas lub po leczeniu, objawiające się jako ciężka uporczywa biegunka. Szczegółowe informacje dotyczące leczenia w nagłych wypadkach (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia.

Częstość nieznana: leukopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: ciężkie ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości: anafilaksja, aż do wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości, np. reakcje skórne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” poniżej), obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: anoreksja.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: zaburzenia psychiatryczne, w tym splątanie i omamy.

Częstość nieznana: depresja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo rzadko:

- encefalopatia (np. splątanie, gorączka, ból głowy, omamy, porażenie, wrażliwość na światło, zaburzenia widzenia i ruchu, sztywność szyi) i podostry zespół mózdkowy (np. utrata koordynacji, niewyraźna mowa, zaburzenia chodzenia, oczopląs i drżenie), które mogą zniknąć po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego;
- senność, zawroty głowy, drżenie, ból głowy.

Częstość nieznana:

- senność lub bezsenność, mioklonie, obwodowa neuropatia czuciowa lub przemijające napady padaczkowe. W większości przypadków neuropatia ustąpiła po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki metronidazolu;
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, takie jak podwójne widzenie i krótkowzroczność, w większości przypadków przemijające.

Częstość nieznana: napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych, neuropatia wzrokowa/zapalenie nerwu.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Częstość nieznana: zaburzenia słuchu/utrata słuchu (w tym czuciowo-nerwowa), szumy uszne.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częstość nieznana:

- zaburzenia smaku, zapalenie języka i zapalenie jamy ustnej, włochaty język, nudności, wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha i biegunka;
- dysfagia (wywołana przez działanie metronidazolu na ośrodkowy układ nerwowy).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspaT, AlAT, fosfatazy alkalicznej) lub mieszane cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, żółtaczkę i zapalenie trzustki.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- U pacjentów z zespołem Cockayne'a zgłaszano przypadki ciężkiej nieodwracalnej hepatotoksyczności/ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem o bardzo szybkim początku po rozpoczęciu ogólnoustrojowego stosowania metronidazolu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: alergiczne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona.
Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka i wysypka pękowa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Często: pieczenie/dyskomfort w cewce moczowej, bolesne oddawanie moczu, zapalenie pęcherza moczowego, wielomocz, nietrzymanie moczu.

Bardzo rzadko: ciemnienie moczu (z powodu obecności metabolitów metronidazolu).

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, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawka śmiertelna metronidazolu dla ludzi nie jest znana.

W indywidualnych przypadkach, podczas stosowania doustnego metronidazolu w dawce od 6 do 10,4 g co drugi dzień przez 5 do 7 dni, obserwowano objawy neurotoksyczne, w tym stany konwulsyjne i neuropatie obwodowe. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 15 g metronidazolu u pacjentów wystąpiły nudności, wymioty i ataksja.

Leczenie przedawkowania:

W przypadku zatrucia zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw pierwotniakom, pochodne nitroimidazoli, kod ATC: P01AB01

Metronidazol jest pochodną 5-nitroimidazolu o działaniu przeciwpierwotniakowym i przeciwbakteryjnym.

Mechanizm działania

Sam metronidazol jest nieskuteczny. Jest to stabilny związek zdolny do przenikania do mikroorganizmów. W warunkach beztlenowych z udziałem oksydoreduktazy pirogronianowo-ferredoksynowej mikroorganizmów, z metronidazolu powstają rodniki nitrozowe działające na DNA. Następuje oksydacja ferredoksyny i flawodoksyny. Rodniki nitrozowe tworzą kompleksy z parami zasad DNA, co prowadzi do zerwania łańcucha DNA, a następnie do śmierci komórki.

Zależność PK/PD

Metronidazol działa w sposób zależny od stężenia. Skuteczność metronidazolu zależy głównie od ilorazu maksymalnego stężenia w surowicy ($C_{\max}$) oraz minimalnego stężenia hamującego (MIC)

istotnego dla danego mikroorganizmu.

Wartości graniczne

Do testowania metronidazolu stosuje się zwykle serie rozcieńczeń. Ustalono następujące minimalne stężenie hamujące w celu odróżnienia wrażliwych od opornych mikroorganizmów: Wartości graniczne EUCAST (*Europejski Komitet ds. Testów Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej, Wersja 8.1, maj 2018*) oddzielające wrażliwe (S) od opornych organizmów (R) jest następujące:

Organizm	Wrażliwe	Oporne
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Inne beztlenowce Gram-dodatnie	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Beztlenowce Gram-ujemne	≤ 4 mg	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ¹	≤ 8 mg	> 8 mg/l

¹ Wartości graniczne oparte są na wartościach odcięcia epidemiologicznego (ECOFF), które odróżniają izolaty typu dzikiego od izolatów o zmniejszonej podatności.

Lista mikroorganizmów wrażliwych i opornych.

Gatunki powszechnie wrażliwe
<i>Beztlenowce</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. ^o
<i>Bacteroides fragilis</i>

Inne mikroorganizmy
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Gatunki, dla których oporność nabyta może stanowić problem
Tlenowce Gram-ujemne
<i>Helicobacter pylori</i>

Organizmy z natury odporne
Wszystkie tlenowce obligatoryjnie
Gram-dodatnie mikroorganizmy
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-ujemne mikroorganizmy
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o W momencie publikacji tych tabel nie były dostępne żadne bardziej aktualne dane. W literaturze podstawowej, standardowych materiałach referencyjnych i zaleceniach dotyczących terapii zakłada się, że poszczególne szczepy są wrażliwe.

^Δ Do stosowania wyłącznie u pacjentów z alergią na penicylinę.

Mechanizmy oporności na metronidazol

Mechanizmy oporności na metronidazol są nadal rozumiane tylko częściowo. Szczepy *Bacteroides* odporne na metronidazol posiadają geny kodujące reduktazy nitroimidazolowe przekształcające nitroimidazole w aminoimidazole. Dlatego tworzenie przeciwbakteryjnie skutecznych rodników nitrozowych jest zahamowane.

Istnieje pełna oporność krzyżowa między metronidazolem i innymi pochodnymi nitroimidazolu (tynidazol, ornidazol, nimorazol). Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może się różnić w zależności od regionu i czasu. Dlatego szczególnie w celu odpowiedniego leczenia

ciężkich zakażeń powinny być dostępne specyficzne lokalne informacje dotyczące oporności. W razie wątpliwości, co do skuteczności metronidazolu z powodu miejscowej oporności należy zasięgnąć porady eksperta. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia leczenia wymagana jest diagnoza mikrobiologiczna, w tym określenie gatunku mikroorganizmu i jego podatności na metronidazol.

Do leczenia bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, beztlenowych ziarniaków i *Gardnerella vaginalis*, a także pierwotniaków z rodzaju *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metronidazol jest szybko wchłaniany, co najmniej w 80% w ciągu mniej niż 1 godziny. Maksymalne stężenia w surowicy uzyskane po podaniu doustnym są podobne do tych uzyskanych po podaniu dożylnym w równoważnych dawkach.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 100%. Nie zmienia się to znacząco przy jednoczesnym przyjmowaniu pokarmu.

Dystrybucja

- Około 1 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki 500 mg maksymalne osiągnięte stężenie w surowicy wynosi średnio 10 mikrogramów/ml.
- Okres półtrwania w osoczu wynosi od 8 do 10 godzin.
- Łączenie z białkami krwi jest małe: mniej niż 20%.
- Pozorna objętość dystrybucji, wynosi ok. 40 l (ok. 0.65 l/kg).
- Dyfuzja jest szybka i podwyższona, przy stężeniach zbliżonych do stężeń w surowicy, w płucach, nerkach, wątrobie, skórze, żółci, płynie mózgowo-rdzeniowym, ślinie, płynie nasiennym, wydzielinach z pochwy.

Metronidazol przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Metabolizm jest zasadniczo wątrobowy. W wyniku utleniania powstają 2 główne metabolity:

- Metabolit „alkoholowy”, który jest głównym metabolitem, o działaniu bakteriobójczym na bakterie beztlenowe odpowiadającym około 30% aktywności metronidazolu, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin.
- „Kwasowy” metabolit, w małej ilości i o działaniu bakteriobójczym około 5% aktywności metronidazolu.

Wydalanie

Duże stężenie w wątrobie i żółci. Małe stężenie w jelitach. Małe wydalenie z kałem. Wydalenie odbywa się głównie z moczem, ponieważ metronidazol i jego utlenione metabolity są wydalone z moczem w wielkości około 35 do 65% podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Po wielokrotnym podaniu u psa zaobserwowano ataksję i drżenie, a u małpy podczas 12-miesięcznego badania zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zwyrodnienia komórek wątrobowych.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Metronidazol był mutagenny u bakterii po redukcji grupy nitrowej, jednak nie był mutagenny w komórkach ssaków *in vitro* i *in vivo*. Ponadto nie zaobserwowano uszkodzenia DNA w limfocytach pacjentów leczonych metronidazolem.

Istnieją dowody sugerujące, że metronidazol jest rakotwórczy u myszy i szczurów. Wystąpił wzrost zachorowań na nowotwory płuc u myszy (po doustnym podaniu 3,1-krotności maksymalnej zalecanej dawki metronidazolu u ludzi wynoszącej 1500 mg/dobę), jednak nie wydaje się, aby było to spowodowane mechanizmem genotoksycznym, ponieważ nie zaobserwowano zmiany częstości mutacji w różnych narządach myszy transgenicznych po dużych dawkach metronidazolu.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie obserwowano działania teratogennego ani embriotoksycznego u szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Kwas stearynowy

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910 (5cps)
Glikol polietylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Metronidazol Aurovitas są dostępne w blistrach z przezroczystej folii PVC/Aluminium zawierających 4, 14, 20, 28 lub 40 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26417

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-08-10