REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml soluţie perfuzabilă conţine metronidazol 5 mg.
100 ml soluţie perfuzabilă conţin metronidazol 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 1 ml soluţie perfuzabilă conține sodiu 0,135 mmol (sau 3,10 mg).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie perfuzabilă
Soluţie limpede, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile.
pH-ul este 4,50-6,00.
Osmolaritate 270-320 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Metronidazolul este indicat în tratamentul următoarelor infecții cauzate de microorganisme sensibile la metronidazol:
- tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii anaerobe (de exemplu, abcese hepatice, abcese abdominale, peritonite, infecții biliare, infecții obstetrice și ginecologice, etc.)
- profilaxia infecțiilor postoperatorii în urma intervențiilor chirurgicale gastro-intestinale, cauzate de bacterii anaerobe
- amoebiaza intestinală sau hepatică gravă.

Într-o infecție mixtă cauzată de microorganisme aerobe și anaerobe, în plus față de Metronidazol VIOSER, trebuie utilizate antibioticele adecvate pentru tratamentul infecției cauzate de microorganismele aerobe .

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze şi mod de administrare

<u>Doze</u>

Tratamentul infecţiilor cu bacterii anaerobe:

Adulţi: doza inițială este de 15 mg/kg greutate corporală, urmată de administrarea de doze a 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 8 ore, de regulă timp de 7-10 zile.
(Aceeași doză poate fi administrată oral, dacă pacientul poate lua medicamente pe cale orală).

Profilaxia infecţiilor postoperatorii:
Tratamentul trebuie să aibă o durată scurtă și trebuie limitat, de obicei, la perioada perioperatorie de 24 ore; nu trebuie să dureze mai mult de 48 ore.
Adulţi: o doză a 15 mg/kg greutate corporală, perfuzată în decurs de 30-60 minute. Perfuzarea trebuie finalizată cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală. După intervenția chirurgicală, se repetă o doză de 7,5 mg/kg greutate corporală la interval de 8 ore.

Amoebiază
Adulți, adolescenți și copii> 10 ani: 500 mg până la 750 mg, de 3 ori pe zi, timp de 5-10 zile.
Copii cu vârsta între 7-10 ani: 200 mg până la 400 mg, de 3 ori pe zi, timp de 5-10 zile
Copii cu vârsta între 3-7 ani: 100 mg până la 200 mg, de 4 ori pe zi, timp de 5-10 zile
Copii cu vârsta între 1-3 ani: 100 mg până la 200 mg, de 3 ori pe zi, timp de 5-10 zile
Administrarea de metronidazol nu exclude necesitatea de drenaj a abcesului amoebic hepatic.

Pacienți cu insuficiență renală
Nu este necesară reducerea dozei, vezi pct 5.2.

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în zilele de dializă administrarea dozei convenționale de metronidazol trebuie să fie programată după hemodializă, pentru a compensa eliminarea metronidazolului în timpul procedurii.

Pacienți cu insuficiență hepatică
Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit și clearance-ul plasmatic este întârziat în cazurile de insuficiență hepatică severă, la pacienții cu insuficiență hepatică severă vor fi necesare doze mai mici (vezi pct 5.2).

Mod de administrare

Se administrează în perfuzie intravenoasă.
Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție pefuzabilă se administrează în perfuzie intravenoasă lentă.
Administrarea parenterală a metronidazolului este limitată la pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţii enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la alţi derivaţi de imidazol.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Metronidazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de discrazie hematologică. Numărul de leucocite trebuie monitorizat la acești pacienți.

În cazuri de reacţii de hipersensibilitate severe (de exemplu şoc anafilactic; vezi și pct. 4.8) tratamentul cu Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție pefuzabilă trebuie întrerupt imediat şi stabilit un tratament de urgenţă de către personal medical competent.

Durata tratamentului cu metronidazol sau cu medicamente care conţin alţi nitroimidazoli nu trebuie să depăşească 10 zile. Perioada de tratament poate fi prelungită numai în cazuri individuale şi dacă este absolut necesar, terapia fiind însoțită de o monitorizare clinică și de laborator corespunzătoare. Pe cât

posibil, trebuie evitată repetarea tratamentului; totuşi la nevoie, repetarea tratamentului se va face numai în cazuri individuale selectate. Este necesar să se respecte în mod strict această limitare, deoarece nu poate fi exclusă posibilitatea ca metronidazolul să aibă efecte mutagene şi, din cauza faptului că în cadrul studiilor la animale s-a semnalat creşterea incidenţei anumitor tumori.

În cazul în care este necesar un tratament prelungit cu metronidazol, testele hematologice trebuie repetate în mod regulat, acordând o atenție specială numărului de leucocite. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru reacții adverse, cum sunt neuropatie periferică, parestezii, ataxie, amețeli, convulsii epileptice.

Hepatotoxicitate la pacienții cu sindrom Cockayne

Cazuri de hepatotoxicitate severă/insuficiență hepatică acută, inclusiv cazuri cu rezultat letal, cu debut foarte rapid după inițierea tratamentului au fost raportate la pacienții cu sindrom Cockayne, în cazul administrării de medicamente pentru utilizare sistemică care conțin metronidazol. Din acest motiv, la acești pacienți, metronidazolul trebuie utilizat numai dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și doar dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ. Trebuie efectuate teste ale funcției ficatului chiar înainte de începerea tratamentului, pe parcursul și după încheierea tratamentului, până când valorile parametrilor funcţiei hepatice sunt în limite normale sau până când sunt atinse valorile iniţiale. Dacă valorile testelor funcției hepatice devin mult mai mari în timpul tratamentului, administrarea medicamentului trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu sindromul Cockayne trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptome ale unei posibile afectări a ficatului și să întrerupă tratamentul cu metronidazol.

Din cauza riscului de agravare, metronidazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boli active sau cronice severe ale sistemului nervos central și periferic și numai dacă beneficiile așteptate depășesc în mod clar potențialele pericole.

Diareea persistentă care apare în timpul tratamentului sau în săptămânile următoare poate fi determinată de colita pseudomembranoasă (în majoritatea cazurilor provocată de *Clostridium difficile*), vezi pct. 4.8. Această infecţie intestinală, precipitată de către tratamentul antibiotic, poate pune în pericol viaţa şi necesită tratament medical imediat. Sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul intestinal.

Metronidazolul este bine tolerat de vârstnici. Cu toate acestea, ținând cont de un studiu farmacocinetic, se recomandă precauție în cazul în care sunt administrate doze mari la persoanele în vârstă.

În timpul tratamentului cu metronidazol, culoarea urinei poate fi închisă (din cauza metabolitului metronidazolului).

Metronidazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu encefalopatie hepatică.

La pacienții cu ciroză hepatică decompensată, doza trebuie redusă la jumătate din doza uzuală, din cauza riscului crescut de reacții adverse.

Acest medicament conține sodiu 310 mg (sau 13,5 mmol) per 100 ml, echivalent cu 15,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu o dietă cu conținut controlat de sodiu.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Anticoagulante orale (de tip warfarină)

Potențare a efectului anticoagulant și risc hemoragic crescut cauzate de scăderea metabolizării hepatice. În caz de administrare concomitentă, timpul de protrombină trebuie monitorizat mai frecvent și tratamentul anticoagulant trebuie ajustat în timpul tratamentului cu metronidazol.

Litiu
Concentrațiile plasmatice ale litiului pot fi crescute de metronidazol. Concentrațiile plasmatice de litiu, creatinină și electroliți trebuie monitorizate la pacienții tratați cu litiu concomitent cu metronidazol.

Ciclosporină
În timpul terapiei concomitente cu ciclosporină şi metronidazol există riscul unei concentraţii plasmatice crescute de ciclosporină. Trebuie monitorizate frecvent concentraţia plasmatică a ciclosporinei şi creatininemia atunci când administrarea concomitentă este necesară.

Fenobarbital și fenitoină
Fenobarbitalul și fenitoina accelerează metabolizarea metronidazolului, având ca rezultat concentrații plasmatice reduse de metronidazol. Metronidazolul poate reduce clearance-ul total al fenitoinei, având ca rezultat un timp mai lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fenitoinei.

Cimetidină
Cimetidina inhibă metabolizarea metronidazolului, determinând concentrații plasmatice crescute de metronidazol.

5-Fluorouracil
Administrarea concomitentă de metronidazol cu 5-fluorouracil duce la reducerea clearance-ului 5-fluorouracilului, care are ca rezultat o toxicitate crescută.

Alcool etilic
Administrarea concomitentă cu alcool determină apariția unor reacții adverse cum sunt eritem facial, vărsături, tahicardie (efecte de tip disulfiram). Utilizarea concomitentă de metronidazol și băuturi alcoolice sau medicamente care conțin alcool etilic trebuie evitată.

Disulfiram
Administrarea concomitentă de metronidazol și disulfiram poate provoca reacţii psihotice. Administrarea concomitentă a celor două medicamente trebuie evitată.

Amiodaronă
Prelungirea intervalului QT și torsada varfurilor au fost raportate la administrarea concomitentă de metronidazol și amiodaronă. Poate fi necesară monitorizarea intervalului QT pe ECG, dacă amiodarona este utilizată concomitent cu metronidazol. Pacienții tratați în ambulatoriu trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome care ar putea indica apariția torsadei vârfurilor, cum sunt amețeli, palpitații, sau sincope.

Busulfan
Administrarea concomitentă cu metronidazol poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale busulfanului. Nu a fost descris mecanismul de interacțiune. Din cauza potențialului de toxicitate severă și mortalitate asociate cu concentrațiile plasmatice crescute de busulfan, trebuie evitată utilizarea concomitentă cu metronidazol.

Carbamazepină
Metronidazolul poate inhiba metabolizarea carbamazepinei şi, în consecință, poate crește concentraţia plasmatică a acesteia.

Anticoncepţionale
Unele antibiotice pot, în cazuri deosebite, să diminueze efectul anticoncepţionalelor, interferând cu hidroliza bacteriană a corticosteroizilor conjugaţi în intestin, reducând astfel reabsorbţia

corticosteroizilor neconjugaţi. Prin urmare, concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor activi scad. Această interacţiune mai puţin frecventă poate apărea la femeile care prezintă o viteză crescută de excreţie prin bilă a corticosteroizilor conjugaţi. Există studii de caz cu privire la eșecul anticoncepționalelor orale în cazul administrării concomitente cu diferite antibiotice, de exemplu ampicilină, amoxicilină, tetraciclină și, de asemenea, metronidazol.

Micofenolat de mofetil
Substanțele care modifică flora gastro-intestinală (de exemplu, antibiotice) pot reduce biodisponibilitatea orală a medicamentelor care conțin acid micofenolic. Se recomandă monitorizarea atentă clinică și de laborator pentru evidențierea efectului imunosupresor diminuat al acidului micofenolic în timpul tratamentului concomitent cu medicamente anti-infecțioase.

Tacrolimus
Administrarea concomitentă cu metronidazol poate crește concentrațiile plasmatice ale tacrolimusului. Mecanismul presupus este inhibarea metabolizării hepatice a tacrolimusului, prin intermediul CYP 3A4. Concentrațiile plasmatice de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate frecvent, iar dozele trebuie ajustate în mod corespunzător, în special după inițierea sau întreruperea tratamentului cu metronidazol la pacienții care s-a stabilit schema terapeutică cu tacrolimus.

Interferență cu testele de laborator
Metronidazolul interferează cu determinarea enzimatică spectrofotometrică a aspartat aminotransferazei (AST), alaninaminotransferazei (ALT), lactatdehidrogenazei (LDH), trigliceridelor și glucoz-hexochinazei, determinând valori scăzute (eventual până la zero).
Metronidazolul are o absorbanță ridicată la lungimea de undă la care este determinat nicotinamid adenin dinucleotidul (NADH). De aceea, concentrațiile crescute ale enzimelor hepatice pot fi mascate de metronidazol, atunci când sunt măsurate prin metode cu flux continuu, în funcție de scăderea punctului final în NADH redus. Au fost raportate concentrații neobișnuit de scăzute ale enzimelor hepatice, inclusiv valori zero.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Metronidazolul traversează placenta și intră rapid în circulația fetală. Nu există date (sau acestea sunt limitate) cu privire la utilizarea metronidazolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție pefuzabilă nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive. A se vedea, de asemenea, „Anticoncepționale” în secțiunea 4.5.
În timpul primului trimestru de sarcină, Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție pefuzabilă trebuie utilizat numai pentru a trata infecțiile severe, care pun viața în pericol, în cazul în care nu există nicio alternativă mai sigură. În al doilea și al treilea trimestru de sarcină, Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție perfuzabilă poate fi utilizat, de asemenea, pentru a trata alte infecții, în cazul în care beneficiile așteptate depășesc în mod clar orice risc posibil.

Alăptarea
Metronidazolul/ metaboliții acestuia se excretă în laptele matern într-o asemenea măsură încât efectele asupra nou-născuților/sugarilor sunt probabile.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Metronidazol VIOSER 500 mg/100 ml soluție perfuzabilă. De asemenea, alăptarea nu va fi reluată decât la 2-3 zile de la întreruperea tratamentului cu metronidazol, din cauza timpului lung de înjumătăţire plasmatică al metronidazolului.

Fertilitatea

Studiile la animale indică o potențială influență negativă a metronidazolului asupra aparatului reproductiv masculin în cazul administrării dozelor mari, situate mult peste doza maximă recomandată pentru om (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției confuziei, amețelilor, halucinațiilor, convulsiilor sau tulburărilor oculare temporare și sunt sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar aceste simptome. Posibilele interacțiuni cu disulfiram și/sau alcool trebuie luate în considerare.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt asociate de obicei cu tratamentul prelungit sau cu dozele mari. Reacţiile adverse cel mai frecvent observate includ greață, senzații anormale de gust și risc de neuropatie în cazul tratamentului pe termen lung.

Reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă, folosind următoarea convenţie:
Foarte frecvente: ≥1/10
Frecvente: ≥1/100 şi <1/10
Mai puţin frecvente: ≥1/1000 şi <1/100
Rare: ≥1/10000 şi <1/1000
Foarte rare: <1/10000,
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<u>Infecţii şi infestări</u>
Frecvente : suprainfecţii cu *Candida* (de exemplu infecţii genitale)
Rare : colită pseudomembranoasă, care poate apărea în timpul sau după tratament, ce se manifesta ca diaree persistentă severă.

<u>Tulburări hematologice şi limfatice</u>
Foarte rare: granulocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie şi trombocitopenie.
Cu frecvenţă necunoscută: leucopenie, anemie aplastică.

<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>
Rare: reacţii severe de hipersensibilitate sistemică acută – anafilaxie, şoc anafilactic
Reacții cutanate severe, vezi <u>Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat.</u>
Aceste reacţii adverse severe necesită intervenţie medicală terapeutică imediată. Vezi pct. 4.4.
Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate de intensitate uşoară până la moderată, de exemplu reacții cutanate (vezi Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat), angioedem, febră.

<u>Tulburări psihice:</u>
Foarte rare: stare psihotică, inclusiv confuzie, halucinații.
Cu frecvenţă necunoscută: depresie.

<u>Tulburări ale sistemului nervos:</u>
Foarte rare: cefalee, convulsii, amețeli, vertij, ataxie, letargie, dizartrie.
În timpul administrării de doze mari a fost observată encefalopatie. În cazul apariției simptomelor specifice sistemului nervos central, tratamentul trebuie întrerupt imediat.
Cu frecvenţă necunoscută: somnolenţă sau insomnie, mioclonii, convulsii, neuropatie periferică senzorială.
Meningită aseptică.
Dacă apar semnele neuropatiei periferice sau ale encefalopatiei trebuie informat imediat medicul. Vezi pct. 4.4.

Tulburări oculare:
Foarte rare: tulburări de vedere tranzitorii, cum ar fi diplopie, miopie.
Cu frecvenţă necunoscută: crize oculogire, nevrită/neuropatie optică.

Tulburări cardiace:
Rare: modificări pe ECG, cum este aplatizarea undei T.

Tulburări gastro-intestinale:
Cu frecvenţă necunoscută: durere epigastrică, greață, vărsături, diaree, stomatită, glosită, mucozită orală, gust metalic, tulburări ale gustului, anorexie, xerostomie, în cazuri extreme pancreatită reversibilă, eructaţii cu gust amar, limbă saburală.
Disfagie (cauzată de efectele centrale ale metronidazolului).

Tulburări hepatobiliare:
Foarte rare: funcționare anormală a ficatului și hepatită colestatică, reversibile.
Cu frecvenţă necunoscută: cazuri de hepatotoxicitate severă/insuficienţă hepatică acută, inclusiv cazuri cu rezultat letal, cu debut foarte rapid după inițierea administrării de medicamente pentru utilizare sistemică care conțin metronidazol, au fost raportate la pacienții cu sindrom Cockayne (vezi pct. 4.4).

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
Foarte rare: reacţii cutanate alergice, de exemplu prurit, urticarie
Sindrom Stevens-Johnson.
Cu frecvenţă necunoscută: necroliză epidermică toxică
Ultimele 2 reacţii adverse necesită intervenţie medicală de urgenţă.
Cu frecvenţă necunoscută: eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:
Foarte rare: artralgie, mialgie.

Tulburări renale şi ale căilor urinare:
Mai puţin frecvente: urină închisă la culoare (determinată de un metabolit al metronidazolului),
Cu frecvenţă necunoscută: disurie, cistită.

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:
Cu frecvenţă necunoscută: după administrarea intravenoasă, pot să apară iritaţii venoase (mergând până la tromboflebită), stări de oboseală, febră.

Copii și adolescenţi
Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj prin ingerarea de doze unice de metronidazol de până la 12 g, în încercări de suicid sau prin supradozaj accidental. Simptomele s-au limitat la vărsături, ataxie și ușoară dezorientare.
În caz de supradozaj cu metronidazol, nu există tratament specific. În cazul în care se suspectează un supradozaj masiv trebuie instituit tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Dacă este necesar, metronidazolul poate fi eliminat eficient prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibacteriene, derivaţi de imidazol, codul ATC: J01XD01

Mecanism de acțiune
Metronidazolul în sine este ineficace. Metronidazolul este un compus stabil, capabil să pătrundă în interiorul microorganismelor. În condiții anaerobe, metronidazolul formează radicali de tipul oxizilor de azot, prin intermediul piruvat-feredoxin-oxidoreductazei, cu oxidarea feredoxinei la flavodoxină, iar acești radicali acționează asupra ADN-ului. Radicalii de tipul oxizilor de azot formează aducții cu perechi de baze ale ADN-ului, ceea ce duce la ruperea lanțului ADN și, consecutiv, la moartea celulei.

Raportul Farmacocinetică/Farmacodinamie FC / FD
Eficacitatea metronidazolului depinde în principal de raportul dintre concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) relevantă pentru microorganismul în cauză.

Valori critice
Pentru testarea metronidazolului se fac seriile obișnuite de diluție. Au fost stabilite următoarele CMI pentru a distinge microorganismele sensibile de cele rezistente:

Valorile critice EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene*) de separare a microorganismelor sensibile (S) de cele rezistente (R) sunt după cum urmează:
S: $\leq$ 4 mg/l R > 4 mg/l

Capacitatea antimicrobiană
- Specii comune sensibile (în procent mai mare de 90%):
  Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella, Fusobacterium, Veillonella*
- Specii rezistente (aproximativ 50%):
  Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus
- Specii care nu sunt întotdeauna sensibile (procentul variază). Sensibilitatea nu poate fi determinată fără antibiogramă:
  Bifinobacterium, Eubacterium
- Efect antiparazitar:
  Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.

Metronidazolul a fost utilizat mult timp pentru tratamentul infecțiilor cu *Trichomonas* ale tractului urogenital, precum și în amoebiaze și giardioze. De asemenea, metronidazolul este eficace împotriva bacteriilor anaerobe sensibile și, având concentrațiile minime inhibitorii și concentrațiile minime bactericide foarte apropiate, rezultă un efect terapeutic rapid. Metronidazolul este ineficace împotriva microorganismelor aerobe.
Experiența clinică a demonstrat că metronidazolul este bine tolerat. Concentrațiile plasmatice și tisulare sunt mult mai mari decât cele necesare pentru un tratament antimicrobian de succes. Mai mult decât atât, metronidazolul traversează bariera hemato-encefalică și concentrațiile sale terapeutice în cele mai multe

lichide ale corpului (de exemplu, în salivă, bilă, urină, lichid amniotic, lapte și puroiul din abcese) sunt deosebit de mari.

Mecanismele rezistenței la metronidazol
Mecanismele rezistenței la metronidazol sunt înțelese doar parțial.
În cazul *Helicobacter pylori*, rezistența este cauzată de mutații ale unei gene care codifica NADPH nitroreductaza. Aceste mutații duc la un schimb de aminoacizi, enzima fiind astfel inactivată. Din această cauză, etapa de activare a metronidazolului în forma sa nitrozată, activă, nu mai are loc.
Tulpinile de *Bacteroides*, fiind rezistente la metronidazol, prezintă gene care codifică nitroimidazol reductazele și care transformă nitroimidazolii în aminoimidazoli. Prin urmare, este inhibată formarea radicalilor de tipul oxizilor de azot, cu efect antibacterian.
Există o rezistență încrucișată completă între metronidazol și ceilalți derivați nitroimidazolici (tinidazol, ornidazol, nimorazol).
Prevalența rezistenței dobândite a speciilor individuale poate varia în funcție de regiune și de timp. Prin urmare, în special pentru tratamentul adecvat al infecțiilor severe, trebuie luate în considerație informații locale specifice în ceea ce privește rezistența, care ar trebui să fie disponibile. Dacă există îndoieli cu privire la eficacitatea metronidazolului din cauza rezistenței locale, trebuie solicitat consult de specialitate. Este necesar diagnosticul microbiologic, mai ales în cazul infecțiilor severe sau eșecului tratamentului, inclusiv determinarea speciilor de microorganisme și sensibilitatea acestora.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
După o perfuzie intravenoasă cu o doză unică de 500 mg de metronidazol, concentrația plasmatică medie la 20 de minute este de 18 ug/ml.
Metronidazolul administrat prin perfuzie la interval de 8 ore determină o concentrație plasmatică medie de 18 ug/ml.
Metronidazolul administrat prin perfuzie la interval de 12 ore duce la o concentrație plasmatică medie de 13 ug/ml.

Distribuție
Difuzia este rapidă și semnificativă în plămâni, rinichi, ficat, piele, bilă, salivă, lichidele corpului, lichidele vaginale.
Metronidazolul traversează bariera placentară și se excretă în laptele matern.
Legarea de proteinele plasmatice este mai mică de 10%.

Metabolizare
Metronidazolul este metabolizat în doi metaboliți, care au 10 până la 30% din activitatea antibacteriană a compusului de bază.
Eliminare
Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 8 ore.

Aproximativ 60-80% din doza de metronidazol administrată este excretată în urină, aproximativ 20% fiind sub formă de compus nemodificat. Metronidazolul determină schimbarea culorii urinei în roșu sau maro.
Cantități mici de metronidazol (6-15% din doza administrată) se elimină prin materiile fecale.
Metronidazolul este rapid eliminat în timpul hemodializei, timpul de înjumătățire plasmatică scăzând la 2,5 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Metronidazolul s-a dovedit a fi mutagen *in vitro* asupra bacteriilor.

În testele efectuate *in vivo*, metronidazolul nu a produs micronuclee policromatice în eritrocitele măduvei osoase la șoarecii cărora li s-a administrat intraperitoneal metronidazol în doze de până la

1500 mg/kg sau li s-a administrat oral metronidazol în doze de până 2000 mg/kg. La aceste doze nu au fost observate semne evidente de toxicitate clinică.

Metronidazolul nu a indus anomalii cromozomiale în limfocitele cultivate din sângele periferic uman, chiar la concentrații testate mai mari de 10 mM, cu sau fără activare metabolică.

Potențialul carcinogen al metronidazolului administrat oral a fost studiat la șobolani, șoareci și hamsteri. Aceste studii au arătat că metronidazolul administrat oral a crescut frecvența incidenței tumorilor pulmonare la șoareci și a cauzat alte tumori, incluzând tumori hepatice, la șobolani. În schimb, aceste constatări nu au fost confirmate în două studii de carcinogenitate efectuate la hamsteri pe întreaga viață. Un studiu a aratat o îmbunătățire semnificativă a tumorilor cutanate induse de UV la șoarecii fără păr tratați cu metronidazol administrat intraperitoneal (15 micrograme/g greutate corp și pe zi, timp de 28 de săptămâni).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere
Nu există efecte embriotoxice sau alte efecte teratogene observate în cadrul investigațiilor la șobolani și iepuri. După administrări repetate de metronidazol timp de 26 – 80 săptămâni la șobolani, a fost observată distrofie de prostată și distrofie testiculară numai la doze mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Fosfat disodic dodecahidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul primar (flacon) este fabricat din polietilenă de joasă densitate (PEJD), fără aditivi. Ambalajul este format, umplut și sigilat într-un singur ciclu de lucru integrat continuu, aplicând tehnologia de suflare-umplere-sigilare. Pe partea exterioară a capului flaconului este fixat un disc din cauciuc, printr-un capac din polietilenă. Capacul este conceput cu două porturi, un port pentru administrarea de medicamente și un port pentru linia de perfuzie.

Cutie cu 1 flacon a 100 ml.
Cutie cu 10 flacoane a câte 100 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale. Pentru o singură utilizare. A se arunca orice conținut neutilizat. A se utiliza doar dacă soluția este limpede și incoloră sau ușor gălbuie și dacă ambalajul și sistemul de închidere sunt intacte.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala – Larisa
Taxiarches, Trikala, 42100
Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14407/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024