

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metronidazol Arena 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 500 mg metronidazol.

Excipienți cu efect cunoscut: Galben Sunset FCF / galben portocaliu S (E 110), Azorubină, carmoizină (E 122).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari nr. 00, cu cap și corp de culoare rosu opac care conțin o pulbere de culoare alb – gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicațiile terapeutice derivă din activitatea antiparazitară și antibacteriană a metronidazolului și din proprietățile sale farmacocinetice. Ele țin cont atât de studiile clinice efectuate cu acest medicament, cât și de locul său în grupa medicamentelor antiinfecțioase disponibile în prezent.

Indicațiile sunt limitate la infestările cu paraziți și infecțiile cu germeni sensibili:

- amibiază, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani
- tricomoniază urogenitală, la adulți, adolescenți
- vaginite nespecifice, la adulți și adolescenți
- lambliază, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani
- tratamentul curativ al infecțiilor medico-chirurgicale cu germeni anaerobi sensibili, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani-12 ani
- continuarea tratamentelor curative parenterale ale infecțiilor cu germeni anaerobi sensibili la adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani-12 ani.

Se recomandă să se țină cont de recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Amibiază

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 10 ani

- 400 mg până la 800 mg metronidazol de trei ori pe zi, timp de 5-10 zile.

Copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani

- 200 mg până la 400 mg metronidazol de trei ori pe zi, timp de 5-10 zile.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 7 ani

- 100 mg până la 200 mg metronidazol de patru ori pe zi, timp de 5-10 zile.

În caz de amibiază hepatică în stadiul de abces, evacuarea abcesului trebuie asociată cu tratamentul cu metronidazol.

Tricomoniază

- Femei (uretrite și vaginite cu *Trichomonas*): de preferință tratament mixt timp de 10 zile consecutiv, cu:
 - 500 mg metronidazol pe zi, administrate oral, un ovul Flagyl 500 mg pe zi, administrat vaginal.

Indiferent dacă partenerul are sau nu semne clinice ale infecției cu *Trichomonas vaginalis*, este necesar să fie tratat concomitent, chiar în absența testelor de laborator pozitive.

- Bărbați (uretrite cu *Trichomonas*): doza recomandată este de 500 mg metronidazol pe zi, administrată oral, timp de 10 zile.

În cazuri excepționale, poate fi necesară creșterea dozei la 1000 mg metronidazol pe zi.

Adulți și adolescenți

Au fost utilizate următoarele scheme de tratament:

- o doză unică de 2000 mg metronidazol, sau
- o doză de 200 mg metronidazol de trei ori pe zi, timp de 7 zile, sau
- o doză de 400 mg metronidazol de două ori pe zi, timp de 5-7 zile.

Lambliază (giardioză)

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 10 ani

- 2000 mg metronidazol o dată pe zi, timp de 3 zile, sau
- 400 mg metronidazol de trei ori pe zi, timp de 5 zile, sau
- 500 mg metronidazol de două ori pe zi, timp de 7 până la 10 zile.

Copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani

- 1000 mg metronidazol o dată pe zi, timp de 3 zile.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 7 ani

- 600 mg până la 800 mg metronidazol o dată pe zi, timp de 3 zile.

Vaginite nespecifice

Adulți

- Doza recomandată de metronidazol este de 500 mg pe zi, timp de 7 zile.

Adolescenți

- 400 mg metronidazol de două ori pe zi, timp de 5-7 zile sau o doză unică de 2000 mg metronidazol.

Este necesar tratamentul concomitent al partenerului.

Infecții cu germeni anaerobi (tratament de primă intenție sau de continuare a tratamentului curativ parenteral)

Adulți

- Doza recomandată de metronidazol este de 1000 mg-1500 mg pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani

- Doza uzuală recomandată de metronidazol este de 20-30 mg/kg și zi, administrată sub forma unei doze unice sau divizată în prize de 7,5 mg/kg la fiecare 8 ore. Doza zilnică de metronidazol poate fi crescută la 40 mg/kg, în funcție de severitatea infecției. De obicei, durata tratamentului este de 7 zile.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metronidazol, la alți derivați de imidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Asocierea cu disulfiram sau cu alcoolul etilic (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metronidazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni neurologice centrale și periferice severe, cronice sau evolutive, din cauza riscului de agravare a tulburărilor neurologice.

Nu există suspiciunea că acest medicament ar fi carcinogen la om, chiar dacă s-a dovedit carcinogen la șoarece și șobolan, dar nu și la hamster.

În caz de tratament prelungit, este necesară monitorizarea apariției semnelor evocatoare de reacții adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (cum sunt paretezii, ataxie, amețeli, convulsii).

În caz de antecedente de tulburări hematologice, tratament cu doze mari și/sau tratament prelungit, se recomandă efectuarea periodică de teste sanguine, în special controlul formulei leucocitare.

Dacă apare leucopenie, oportunitatea continuării tratamentului depinde de gravitatea infecției.

Metronidazolul este metabolizat, în principal, prin oxidare la nivel hepatic. Administrarea metronidazolului la pacienți cu encefalopatie hepatică determină creșterea concentrațiilor plasmatice și, consecutiv, exacerbarea simptomelor encefalopatiei. Ca urmare, se recomandă precauție în cazul administrării metronidazolului la această grupă de pacienți.

Pacienții trebuie avertizați că metronidazolul poate determina colorația mai închisă a urinei (datorită metabolitului său) (vezi pct. 4.8).

Medicamentul conține Galben Sunset. Poate provoca reacții alergice.

Medicamentul conține Azorubină, carmoizină (E 122). Poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri nerecomandate:

- Disulfiram: au fost raportate reacții psihotice (accese delirante, stări confuzionale) la pacienții care utilizau concomitent metronidazol și disulfiram.
- Alcool etilic: nu trebuie consumate băuturi alcoolice și medicamente care conțin alcool etilic în timpul tratamentului și timp de 48 ore după tratament, din cauza posibilității apariției unei reacții de tip disulfiram (efect antabuz) (înroșirea feței, vărsături, tahicardie).
- Busulfan: metronidazolul poate crește concentrația plasmatică a busulfanului, ceea ce poate determina creșterea severă a efectelor toxice ale busulfanului.

Asocieri care necesită precauții:

- Anticoagulante orale (de tipul warfarinei): creșterea efectului anticoagulantelor orale și a riscului de apariție a hemoragiilor prin scăderea metabolizării hepatice a acestora. Se recomandă controlul mai frecvent al timpului de protrombină și supravegherea INR, cu ajustarea dozei de anticoagulant oral în timpul tratamentului cu metronidazol și pe parcursul următoarelor 8 zile după întreruperea administrării acestuia.
- Litiu: concentrația plasmatică a litiului poate fi crescută de metronidazol. În timpul administrării de metronidazol, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale litiului, creatininei și electroliților la pacienții tratați concomitent cu litiu.
- Ciclosporină: risc de creștere a concentrației plasmatice a ciclosporinei. Concentrația plasmatică a ciclosporinei și creatininemia trebuie monitorizate cu atenție atunci când administrarea în asociere este necesară.
- Fenitoină sau fenobarbital: creșterea eliminării metronidazolului determină scăderea concentrației sale plasmatice.

Asocieri care trebuie avute în vedere:

- 5-fluorouracil: metronidazolul scade clearance-ul 5-fluorouracilului și, ca urmare, crește efectul toxic al acestuia.

Aspecte particulare ale dezechilibrului valorilor INR:

Numeroase cazuri de creștere a activității anticoagulantelor orale au fost raportate la pacienții tratați cu antibiotice. Contextul infecțios sau inflamator accentuat, vârsta și starea generală a pacientului par a fi factori de risc. În aceste situații, este dificil de departajat rolul patologiei infecțioase de cel al tratamentului antiinfecțios, în apariția dezechilibrului valorilor INR. Totuși, anumite clase de antibiotice sunt implicate mai frecvent: în special fluorochinolone, macrolide, tetracicline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine.

Interacțiuni cu examenele paraclinice:

Metronidazolul poate imobiliza treponemele și de aceea poate determina o reacție fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au pus în evidență un efect teratogen. În absența efectului teratogen la animal, nu este de așteptat un efect malformativ la om. Într-adevăr, până în prezent, substanțele responsabile de malformații la om s-au dovedit teratogene la animale, în cursul studiilor efectuate corect, la două specii.

În clinică, analiza unui număr mare de sarcini expuse nu a relevat în mod aparent niciun efect malformativ sau fetotoxic particular al metronidazolului. Totuși, numai studiile epidemiologice permit verificarea absenței riscului.

Deoarece metronidazolul traversează bariera feto-placentară și efectele asupra organogenezei umane fetale nu sunt cunoscute, utilizarea acestuia în timpul sarcinii trebuie evaluată cu atenție.

Alăptarea

La om, deoarece metronidazolul se excretă în lapte, dacă nu este necesar, trebuie evitată expunerea la acest medicament în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie atenționați asupra posibilității apariției confuziei, amețelilor, halucinațiilor, convulsiilor sau tulburărilor oculare (vezi pct. 4.8) și trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

Tabel 1.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție/eveniment advers(ă)
Tulburări gastro-intestinale	Rare	tulburări digestive benigne (dureri epigastrice, greață, vărsături, diaree), glosită, xerostomie, stomatită, gust metalic, anorexie
	Foarte rare	pancreatită reversibilă la întreruperea tratamentului.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Rare	senzație de căldură, prurit, erupție cutanată uneori febrilă, urticarie, edem Quincke,
	Foarte rare	șoc anafilactic.
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	cefalee, neuropatii periferice senzitive, convulsii, vertij, ataxie.
Tulburări psihice	Rare	confuzie, halucinații.
Investigații diagnostice	Rare	apariția unei colorații brun-roșiate a urinei, datorată prezenței pigmentilor hidrosolubili proveniți din metabolizarea acestui medicament.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	neutropenie, agranulocitoză și trombopenie
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	modificări reversibile ale testelor hepatice și hepatită colestatică.
Tulburări oculare	Foarte rare	tulburări vizuale tranzitorii (diplopie, miopie)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În tentativele de suicid sau în supradozajul accidental a fost raportată administrarea de doze unice de până la 12 g.

Simptomele se limitează la vărsături, ataxie și dezorientare ușoară.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu metronidazol. În cazul în care se suspicionează un supradozaj masiv, trebuie inițiat un tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antiprotozoare, amoebicide și similare, derivate de nitroimidazol, codul ATC: P01AB01.

Mecanism de acțiune

Metronidazolul este un derivat de 5-nitroimidazol cu acțiune bactericidă și activitate împotriva mai multor protozoare (acțiune amoebicidă, împotriva *Giardia intestinalis* și *Trichomonas vaginalis*).

Mecanismul de acțiune al metronidazolului nu este în totalitate cunoscut, dar se consideră că implică reducerea sa de către nitroreductaza bacteriană la un intermediar instabil, care interacționează cu ADN-ul, prevenind în mod eficient replicarea ulterioară. Metaboliții oxidativi ai metronidazolului au, de asemenea, activitate antibacteriană.

Spectrul de activitate antimicrobiană

Concentrațiile limită, care separă sușele sensibile de cele cu sensibilitate intermediară și pe acestea din urmă de cele rezistente, sunt: $S \leq 4$ mg/l și $R > 4$ mg/l.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de zona geografică și de anotimp pentru anumite specii. Este deci util să se cunoască date despre prevalența rezistenței locale, mai ales în cazul tratamentului infecțiilor severe. Aceste date nu pot oferi decât o orientare în ceea ce privește probabilitatea ca o sușă bacteriană să fie sensibilă la acest agent antiinfecțios.

Specii sensibile:

- aerobi Gram negativ: *Helicobacter pylori*
- anaerobi: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Bilophila*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*.

Specii rezistente:

- aerobi Gram pozitiv: *Actinomyces*
- anaerobi: *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*

Activitate antiparazitară:

- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia intestinalis*

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, metronidazolul este absorbit rapid; cel puțin 80% se absoarbe în prima oră. Concentrațiile plasmatice maxime după administrarea orală sunt similare cu cele obținute după administrarea intravenoasă de doze echivalente. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 100%, nefiind modificată semnificativ de ingestia alimentelor.

Distribuție

După aproximativ o oră de la administrarea unei doze unice de 500 mg, concentrația plasmatică maximă atinsă este, în medie, de 10 µg/ml. După 3 ore, concentrația plasmatică medie este de 13,5 µg/ml.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 8 - 10 ore.

Legarea de proteinele plasmatică este mică: sub 20%.

Volumul aparent de distribuție este semnificativ, de aproximativ 40 l (corespunzător la 0,65 l/kg).

Distribuția este rapidă și importantă; se ating concentrații similare cu cele plasmatică în: plămâni, rinichi, ficat, piele, bilă, lichid cefalorahidian, salivă, lichid seminal, secreții vaginale.

Metronidazolul traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Se metabolizează predominant hepatic, prin oxidare, rezultând doi compuși principali:

- metabolitul „alcool”, metabolit principal, cu activitate bactericidă asupra anaerobilor de aproximativ 30% din cea a metronidazolului și timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 11 ore;
- metabolitul „acid”, în cantitate mică, cu activitate bactericidă de aproximativ 5% din cea a metronidazolului.

Eliminare

Se concentrează intens în ficat și în bilă. Se concentrează slab în intestin. Se elimină în mică măsură prin fecale. Eliminarea este predominant urinară, metronidazolul și metaboliții oxidați excretați prin urină reprezintă aproximativ 35 - 65% din doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Metronidazolul s-a dovedit a fi carcinogen la șoarece și la șobolan. Cu toate acestea, studii similare la hamster au avut rezultate negative, iar studii epidemiologice de amploare, la om, nu au adus o dovadă a unui risc carcinogen crescut pentru om.

Mutagenitate

Metronidazolul s-a dovedit mutagen la bacterii, *in vitro*. În studii efectuate *in vitro* pe celule de mamifer sau *in vivo*, la rozătoare și om, dovezile unui efect mutagen al metronidazolului au fost insuficiente, unele studii raportând efecte mutagene, în timp ce alte studii au avut rezultate negative.

Prin urmare, utilizarea metronidazolului în tratamentul cu durată prelungită trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină PH 102

Povidonă K30

Talc

Capul și corpul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben Sunset FCF / galben portocaliu S (E 110)

Azorubină, carmoizină (E 122)

Dioxid de siliciu

Laurilsulfat de sodiu

Acid acetic glacial
Glicerol
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC transparent a câte 10 capsule.
Cutie cu 100 blistere din Al/PVC transparent a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A
Str. Ștefan Mihăileanu nr 31, cod 024022, sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13843/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.