

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

METRONIDAZOL BRAUN 5 mg/ ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

100 ml soluție perfuzabilă conține metronidazol 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 14 mmol (322 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul curativ al infecțiilor determinate de bacterii anaerobe sensibile:

- infecții la nivelul sistemului nervos central (de exemplu abces cerebral, meningită);
- infecții ale plămânului și pleurei (de exemplu pneumonie necrotizantă, pneumonie de aspirație, abces pulmonar);
- endocardită;
- infecții în sfera ORL, precum și ale dinților (de exemplu pericoronarite sau infecții apicale acute), cavității bucale și mandibulei (de exemplu angină Plaut-Vincent);
- infecții postoperatorii (de exemplu după operații la nivel colorectal) și infecții ale tractului gastrointestinal;
- afecțiuni supurative abdominale și pelvine (peritonită, abces hepatic);
- infecții ginecologice (de exemplu endometrită, după histerectomie sau operație cezariană, febră puerperală, avort septic);
- gangrenă gazoasă;
- infecții osteo-articulare (de exemplu osteomieliță);
- septicemie cu tromboflebită.

- Profilaxia infecțiilor postoperatorii cu germeni anaerobi (intervenții chirurgicale digestive sau ginecologice), în asociere cu un antibiotic activ pe germenii aerobi.

- Tratamentul cazurilor severe de amoebiază cu localizare intestinală sau hepatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi:

Adulți și copii peste 12 ani:

În prima zi de tratament, doza este de 500 mg metronidazol (100 ml Metronidazol Braun 5mg/ml) la intervale de 6 – 8 ore, până la cel mult 2 g metronidazol pe zi.

În zilele următoare, doza recomandată este de 500 mg metronidazol la intervale de 12 ore (1 g metronidazol pe zi). Numai în cazuri excepționale, doza de întreținere poate fi crescută până la 1,5 g metronidazol pe zi.

Copii sub 12 ani:

Doza uzuală este de 7 – 10 mg metronidazol/kg la intervale de 8 ore (20 – 30 mg metronidazol/kg pe zi în 2-3 perfuzii i.v.).

De regulă, durata tratamentului este de 5 – 7 zile. Calea intravenoasă poate fi înlocuită imediat ce este posibilă administrarea orală a medicamentului

Profilaxia infecțiilor postoperatorii:

Adulți și copii peste 12 ani: cu 30 minute înaintea intervenției chirurgicale se administrează o doză unică de 0,5 – 1 g metronidazol (maximum 2 g),

Copii sub 12 ani: cu 30 minute înaintea intervenției chirurgicale se injectează i.v. o doză unică de 20-40 mg metronidazol/kg.

Amoebiază

Adulți și copii peste 12 ani: 1,5 g metronidazol pe zi în 3 perfuzii i.v. a 500 mg metronidazol.

Copii sub 12 ani: 30-40 mg metronidazol/kg pe zi perfuzie i.v.

În amoebiaza hepatică în stadiul abcedat, evacuarea abcesului este dublată de tratamentul cu metronidazol.

Durata tratamentului

Durata tratamentului cu metronidazol sau cu medicamente care conțin alți nitroimidazoli nu trebuie să depășească 10 zile. Perioada de tratament poate fi prelungită numai în cazuri individuale și dacă este absolut necesar.

Notă

Pe cât posibil, trebuie evitată repetarea tratamentului; totuși, 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 și, deoarece în cadrul studiilor la animale, s-a semnalat creșterea incidenței anumitor tumori.

Mod de administrare

Metronidazol Braun se administrează în perfuzie intravenoasă.

Conținutul unui flacon se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, maximum 100 ml în cel puțin 20 minute (se recomandă ca administrarea să se facă în timp de 1 oră).

Antibioticele prescrise concomitent trebuie administrate separat.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la metronidazol, la alți derivați de nitroimidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În caz de afectare severă a ficatului, tulburări ale hematopoiezei (de exemplu granulocitopenie) sau afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic, Metronidazol Braun trebuie administrat numai dacă beneficiile așteptate depășesc net riscurile potențiale.

În cazuri de reacții de hipersensibilitate grave (de exemplu șoc anafilactic) tratamentul cu Metronidazol trebuie întrerupt imediat și stabilit un tratament de urgență de către personal medical competent.

Diareea persistentă care apare în timpul tratamentului sau în săptămânile următoare se poate datora enterocolitei pseudomembranoase (în majoritatea cazurilor provocată de *Clostridium difficile*), vezi pct. 4.8. Această infecție intestinală, precipitată de către tratamentul antibiotic, poate pune în pericol viața și necesită tratament medical imediat. Sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul intestinal.

Pentru tratamentul curativ al infecțiilor cu anaerobi, Metronidazol Braun se va administra doar în cazuri grave sau dacă alte chimioterapice antimicrobiene au fost ineficace.

Durata tratamentului cu metronidazol sau cu medicamente care conțin alți nitroimidazoli nu trebuie să depășească 10 zile. Perioada de tratament poate fi prelungită numai în cazuri individuale și dacă este absolut necesar. Pe cât posibil, trebuie evitată repetarea tratamentului; totuși 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 și, deoarece în cadrul studiilor la animale, s-a semnalat creșterea incidenței anumitor tumori. Terapia pe perioadă lungă de timp cu metronidazol poate fi asociată cu deprimarea măduvei osoase hematoformatoare (vezi punctul 4.8). În cazul terapiei prelungite trebuie efectuată hemoleucograma completă.

Hepatotoxicitate la pacienții cu sindrom Cockayne

La pacienții cu sindrom Cockayne au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate severă/insuficiență hepatică acută, inclusiv cazuri cu rezultat letal, cu debut foarte rapid după inițierea tratamentului, în cazul administrării de medicamente pentru utilizare sistemică care conțin metronidazol. La acești pacienți, metronidazolul nu trebuie administrat decât dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ.

Trebuie efectuate teste funcționale hepatice înainte de inițierea tratamentului, în timpul și după încheierea tratamentului, până când valorile parametrilor funcției hepatice sunt în limite normale sau până când sunt atinse valorile inițiale. Dacă, în timpul tratamentului, valorile testelor funcționale hepatice devin mult mai mari administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

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 (vezi pct. 4.8).

Atenționări speciale/precauții privind excipienții

Acest medicament conține 322 mg sodiu per 100 ml, echivalent cu 16% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alcool etilic

În timpul tratamentului cu metronidazol, trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice, deoarece pot să apară reacții adverse cum sunt amețeli sau vărsături (efecte de tip disulfiram).

Disulfiram

Administrarea simultană de disulfiram poate provoca stări confuzionale sau reacții psihotice. Asocierea celor două medicamente trebuie evitată.

Derivați cumarinici

Tratamentul concomitent cu metronidazol poate crește efectul anticoagulant al acestora și creșterea riscului de hemoragii ca o consecință a diminuării metabolizării hepatice. Ajustarea dozelor de anticoagulant poate fi necesară.

Litiu

Administrarea concomitentă cu săruri de litiu se va face cu prudență, deoarece în timpul tratamentului cu metronidazol s-a observat creșterea litemiei. Există un risc crescut de a afecta funcția hepatică.

Fenitoină

Metronidazol inhibă metabolismul fenitoinii administrate concomitent, de exemplu crește concentrația plasmatică a fenitoinii. De asemenea, eficacitatea metronidazolului este redusă când fenitoina este administrată concomitent.

Barbiturice

Fenobarbitalul poate crește metabolismul hepatic al metronidazolului, diminuând timpul de înjumătățire plasmatic la 3 ore.

Fluorouracil

La administrarea asociată de metronidazol și fluorouracil pot apare creșterea concentrațiilor plasmatică de fluorouracil.

Cimetidină

În cazuri izolate, administrarea simultană de cimetidină poate determina reducerea eliminării metronidazolului, ceea ce poate duce la creșterea concentrației plasmatică a acestuia.

Carbamazepină

Metronidazol poate inhiba metabolismul carbamazepinei și să crească concentrația plasmatică a acesteia.

Ciclosporină

În timpul terapiei simultane cu ciclosporină și metronidazol există riscul unei concentrații crescute de ciclosporină. Monitorizarea frecventă a concentrației plasmatică a ciclosporinei și creatininei este necesară.

Anticoncepționale orale

Unele antibiotice pot, în cazuri deosebite, să diminueze efectul anticoncepționalelor orale interferând cu hidroliza bacteriană a steroizilor conjugați în intestin, reducând astfel reabsorbția steroizilor neconjugați. Această interacțiune puțin frecventă poate apărea la femeile cu o viteză crescută de excreție prin bilă a steroizilor conjugați.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea metronidazol la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă. În timpul primului trimestru Metronidazol Braun nu trebuie să fie folosit decât în infecții care pun în pericol viața. În timpul celui de al doilea și al treilea trimestru Metronidazol Braun poate fi folosit pentru a trata alte infecții dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale.

Alăptarea

Deoarece metronidazolul se excretă în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu metronidazol. De asemenea, alăptarea nu va fi reluată decât la 2-3 zile de la întreruperea tratamentului cu metronidazol, datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al metronidazolului.

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

Chiar dacă este utilizat conform indicațiilor, metronidazolul are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest efect este mai puternic la începutul tratamentului sau în asociere cu alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ 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.

Infecții și infestări

Rare : suprainfecții genitale cu candida.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: în timpul tratamentului cu metronidazol, s-au observat scăderi ale numărului de leucocite și trombocite (leucopenie, granulocitopenie și trombocitopenie)

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică.

În caz de administrare prelungită, este obligatorie monitorizarea periodică a numărului celulelor sanguine.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții ușoare către moderate de hipersensibilitate de exemplu prurit, urticarie, eritem multiform, angioedem, febră medicamentoasă,

Foarte rare: reacții severe de hipersensibilitate acută: anafilaxie, șoc anafilactic, sindrom Stevens-Johnson.

Ultimele 2 reacții necesită intervenție medicală de urgență.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: stare de confuzie, iritabilitate, depresie.

Tulburări ale sistemului nervos:

Mai puțin frecvente: cefalee, vertij, somnolență sau insomnie, ataxie, stări confuzionale, neuropatie periferică care se manifestă prin parestezii, durere, senzații de furie, senzație de slăbiciune ale extremităților.

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere, diplopie, miopie.

Foarte rare: crize oculogire.

Tulburări gastro-intestinale:

Mai puțin frecvente: vărsături, greață, diaree, glosită și stomatită, eructații cu gust amar, senzație de presiune în epigastru, scăderea apetitului alimentar, gust metalic, limbă saburală,

Foarte rare: diaree severă și persistență în timpul și după tratament, indicând o posibilă colită pseudomembranoasă (vezi și pct 4.4), pancreatită.

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor și bilirubinei.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: artralgie, mialgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: urină închisă la culoare (datorită unui metabolit al metronidazolului),

Foarte rare: disurie, cistită și incontinență urinară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: După administrare intravenoasă, pot să apară iritații venoase (mergând până la tromboflebită),

Rare: stări de oboseală.

La pacienții cu sindrom Cockayne au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate ireversibilă severă/insuficiență hepatică acută, incluzând cazuri cu rezultat letal, cu debut foarte rapid după inițierea administrării sistemice de metronidazol (vezi pct. 4.4).

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

București 011478-RO

email: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

În caz de supradozaj al metronidazolului, nu există tratament specific. Dacă este necesar, metronidazolul poate fi eliminat eficient prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză, derivat de 5-nitroimidazol.

Are acțiune toxică – letală selectivă față de o serie de microorganisme anaerobe – bacterii, protozoare.

Metronidazolul este activat intracelular printr-un proces de reducere enzimatică propriu microorganismelor patogene anaerobe (protozoare, bacterii). Se formează compuși intermediari care acționează bactericid prin afectarea ADN-ului, a proteinelor și membranelor celulare.

Acest proces este propriu microorganismelor anaerobe, care posedă echipamentul enzimatic necesar.

Lista cu microorganismele sensibile și rezistente.

Specii comune sensibile

Gram-pozitivi aerobi

Actinomyces israeli^o

Anaerobi

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile^o

Clostridium perfringens^{oΔ}

Fusobacterium spp.^o

Gardnerella vaginalis°
Peptococcus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Porphyromonas spp.°
Prevotella spp.
Veillonella spp.°
Alte microorganisme
Entamoeba histolytica°
Giardia lamblia°
Trichomonas vaginalis°

Specii pentru care dobândirea rezistenței poate fi o problemă
Gram-negativ aerobi
<i>Helicobacter pylori</i>

Organisme cu rezistența dobândită

Toate microorganismele aerobe și facultativ anaerobe

°La data publicării acestui tabel, nu există date actualizate. În literatura primară, literatura de specialitate și recomandările terapeutice sensibilitatea la aceste specii este asumată.

^A se folosi doar la pacienții alergici la penicilină

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Deoarece metronidazol este administrat pe cale intravenoasă biodisponibilitatea este de 100%.

Distribuție

Metronidazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 5 – 20%. Difuzează rapid și în mare măsură în plămâni, rinichi, ficat, bilă, piele, salivă, lichid cefalorahidian, lichid seminal, secreții vaginale, lichid amniotic.

Metabolizare

Metronidazolul este epurat în majoritate prin metabolizare; cel mai important metabolit plasmatic este metabolitul hidroxilat; cel mai important metabolit urinar este cel acid.

Eliminare

Metronidazolul se excretă în laptele matern. Realizează concentrații mari în abcese.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 8 ore.

Metronidazolul se excretă predominant prin urină, aproximativ 10% în formă neschimbată.

Insuficiență renală

Insuficiența renală întârzie nesemnificativ eliminarea.

Insuficiență hepatică

În boli hepatice grave, clearance-ul plasmatic poate fi întârziat.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrarea repetată de metronidazol mai mult de 26-80 săptămâni la șobolani, distrofiile prostatice și testiculare au fost observate doar în cazul dozelor mari. La câini, efectele toxice apar după administrări repetate sub forma de ataxie și tremor. În studiile la maimuțe creșterea incidenței apariției degenerărilor hepatocelulare în funcție de doză a fost demonstrată după administrarea peste un an.

Metronidazol are un efect mutagen la bacterii după nitroreducere. Studii metodologic validate nu au oferit nicio concluzie care să sugereze efectul mutagen asupra celulelor mamiferelor *in vitro* sau *in*

vivo. Studiile asupra limfocitelor pacienților tratați cu metronidazol nu au oferit nicio informație relevantă care să indice lezarea ADN-ului.

Sunt date care sugerează efectul mutagen al metronidazolului la șobolani și șoareci. A fost observată o creștere a apariției tumorilor pulmonare la șoareci după administrarea orală. Aceasta, oricum, nu pare să se datoreze unui mecanism genotoxic, deoarece nu a fost raportată nicio creștere a mutațiilor în diferitele organisme, inclusiv în plămâni, la soricei transgenici, după doze mari de metronidazol.

Au fost observate efecte teratogene sau embriotoxice în studiile la șobolani și iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu,
Hidrogenofosfat de disodiu dodecahidrat,
Acid citric monohidrat,
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a câte 100 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din PEJD a câte 100 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 20 flacoane din PEJD a câte 100 ml soluție perfuzabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Recipientul este pentru o singură utilizare. Se va arunca conținutul care nu a fost folosit. Se va folosi numai dacă soluția este clară și dacă recipientul sau dispozitivul său de închidere nu prezintă semne vizibile de deteriorare.

Metronidazol 500 mg poate fi diluat înainte de administrare, utilizând ca vehicul o soluție pentru administrare intravenoasă, de exemplu clorură de sodiu 0,9 % sau glucoză 5 %.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

B. BRAUN MELSUNGEN AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

442/2007/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2007.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023

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