

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metronidazol Arena 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metronidazol 250 mg

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 28 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate neacoperite, de culoare alb-gălbuie, marcate pe una din fețe cu CAS

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metronidazolul este indicat în tratamentul infecțiilor provocate de microorganisme sensibile:

- amoebiază;
- tricomoniază urogenitală;
- vaginite nespecifice;
- lambliază (giardiază);
- tratament curativ în infecții medico-chirurgicale cu germeni anaerobi sensibili;
- continuarea tratamentelor curative efectuate pe cale parenterală ale infecțiilor cu germeni anaerobi sensibili;
- în timpul intervențiilor chirurgicale cu risc mare de infecție, pentru profilaxia infecțiilor postoperatorii cu germeni anaerobi sensibili.

În timpul administrării Metronidazol Arena 250 mg, trebuie respectate ghidurile oficiale pentru utilizarea adecvată a medicamentelor antimicrobiene.

4.2 Doze și mod de administrare

Amoebiază

Adulți: doza uzuală este de 6 comprimate (1,5 g metronidazol) pe zi, administrate oral, divizat în 3 prize.

Copii: doza uzuală este de 30 – 40 mg metronidazol/kg/zi, administrată oral, divizată în 3 prize, fără a depăși doza recomandată la adulți.

În caz de abcese hepatice amebiene, se recomandă asocierea tratamentului cu metronidazol cu evacuarea chirurgicală a abcesului.

Tratamentul se va administra timp de 7 zile consecutiv.

Trichomoniază:

Femei (uretrite și vaginite): se recomandă o doză unică orală de 8 comprimate (2 g metronidazol) sau un tratament asociat timp de 10 zile consecutiv, cu 2 comprimate (500 mg metronidazol) pe zi, administrate oral și un ovul pe zi.

Bărbați (uretrite): se recomandă tratament timp de 10 zile consecutiv, cu 2 comprimate (500 mg metronidazol) pe zi, administrate oral.

Lambliază (giardiază):

Adulți: doza uzuală este de 3 – 4 comprimate (750 – 1000 mg metronidazol) pe zi, administrate oral, timp de 5 zile consecutiv.

Copii între 6 – 15 ani: doza uzuală este de 2 comprimate (500 mg metronidazol) pe zi, administrate oral.

Vaginite nespecifice:

Doza uzuală este de 2 comprimate (500 mg metronidazol) administrate oral, de 2 ori pe zi, timp de 7 zile consecutiv.

Concomitent, trebuie tratat și partenerul. În anumite cazuri, se recomandă asocierea tratamentului oral cu administrarea de ovule.

Infecții medico-chirurgicale cu germeni anaerobi:

Adulți: doza uzuală este de 4 – 6 comprimate (1 – 1,5 g metronidazol) pe zi.

Copii între 6 – 15 ani: doza uzuală este de 20 – 30 mg metronidazol/kg și zi.

Chimioprofilaxia infecțiilor chirurgicale:

Metronidazolul se va asocia cu antibiotice cu acțiune asupra enterobacteriilor.

Adulți: doza uzuală este de 2 comprimate (500 mg metronidazol) la intervale de 8 ore, începând cu 48 ore înainte de intervenție și continuând 12 ore postoperator.

Copii între 6 – 15 ani: se folosește aceeași schemă de tratament, administrându-se doze de 20 – 30 mg metronidazol/kg și zi.

Copii sub 6 ani: se recomandă folosirea altor forme farmaceutice, adecvate vârstei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la metronidazol, la nitroimidazoli sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu metronidazol trebuie întrerupt dacă apar ataxie, amețeli sau confuzie. Datorită riscului de afectare neurologică, se recomandă evitarea administrării medicamentului la pacienții cu afecțiuni neurologice centrale sau periferice.

În timpul tratamentului cu metronidazol este necesară evitarea ingestiei băuturilor alcoolice, precum și administrarea medicamentelor care conțin alcool etilic, deoarece pot să apară reacții de tip disulfiram.

La om, metronidazolul nu a dovedit risc carcinogen; acesta a fost evidențiat numai la anumite animale de laborator, în condițiile administrării medicamentului în doze foarte mari, timp îndelungat.

Metronidazol este metabolizat în principal prin oxidare hepatică. În prezența insuficienței hepatice avansate poate apărea afectare substanțială a clearance-ului de metronidazol. Cumulare semnificativă poate apărea la pacienții cu encefalopatie hepatică rezultând concentrații plasmatice ridicate de metronidazol, care pot contribui la simptomele encefalopatiei. Prin urmare, Metronidazol Arena ar trebui să fie administrat cu precauție la pacienții cu encefalopatie hepatică. Doza zilnică trebuie redusă la o treime și poate fi administrată o dată pe zi.

La pacienții cu antecedente de discrazie sanguină sau în cazul tratamentelor de lungă durată sau cu doze mari, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei. Dacă apare leucopenie, continuarea administrării se va decide în funcție de gravitatea infecției, după evaluarea raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

În caz de tratament prelungit este necesară monitorizarea apariției semnelor evocatoare de reacții adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (parestezii, ataxie, vertij, crize convulsive).

Se consideră necesară monitorizarea clinică și paraclinică în cazul în care tratamentul depășește 10 zile.

La pacienții care sunt supuși hemodializei este necesară readministrarea de Metronidazol Arena.

Deoarece acest medicament conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri nerecomandate:

- disulfiram: asocierea cu metronidazolul poate produce episoade de delir sau stări confuzionale;
- alcool etilic: pot să apară înroșirea feței, senzație de căldură, vărsături, tahicardie; de aceea, în timpul tratamentului cu metronidazol trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice și de medicamente care conțin alcool etilic.
- litiu

Asocieri care necesită precauții:

- anticoagulante orale: metronidazolul crește efectul anticoagulantelor orale prin diminuarea metabolizării lor hepatice, cu risc de hemoragie; se recomandă controlul mai frecvent al timpului de protrombină și al INR, cu ajustarea dozei de anticoagulant în timpul și 8 zile după întreruperea tratamentului cu metronidazol.

Asocieri de avut în vedere:

- fenobarbital sau fenitoină: la pacienții care primesc fenobarbital sau fenitoină metabolizarea metronidazolului este mult mai rapidă decât în mod normal, reducându-se timpul de înjumătățire la aproximativ 3 ore;
- 5-fluorouracil: metronidazolul crește toxicitatea 5-fluorouracilului prin reducerea clearance-ului acestuia.
- busulfan: metronidazolul crește toxicitatea busulfanului prin creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia.
- ciclosporină

Influențarea testelor de laborator:

Metronidazolul poate imobiliza treponemele și poate produce reacție fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au relevat efecte teratogene sau fetotoxice. Datele obținute de la un număr mare de paciente însărcinate, tratate cu metronidazol în primul trimestru de sarcină, nu au evidențiat efecte malformative particulare. Studii la un număr echivalent de paciente însărcinate, tratate cu metronidazol după primul trimestru de sarcină, nu au arătat efecte fetotoxice. În consecință, sarcina nu reprezintă o contraindicație în cazul în care administrarea medicamentului este absolut necesară. Nu sunt recomandate tratamentele de scurtă durată cu doze mari.

Deoarece metronidazolul se excretă în laptele matern, se recomandă, în funcție de importanța tratamentului pentru mamă, fie evitarea administrării, fie întreruperea alăptării.

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

De obicei, metronidazolul nu influențează negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; rareori au fost raportate vertij, confuzie, halucinații, convulsii sau tulburări vizuale tranzitorii. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în cazul în care apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență conform terminologiei MedDRA:

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

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: neutropenie, agranulocitoză, trombopenie, pancitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: angioedem, urticarie, febră

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: anorexie

Tulburări psihice

Foarte rare: tulburări psihice inclusiv confuzie și halucinații

Cu frecvență necunoscută: stare depresivă

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: encefalopatie (manifestată, de exemplu, prin confuzie, febră, cefalee, halucinații, paralizii, sensibilitate la lumină, tulburări de vedere și de mișcare, torticolis) și sindrom cerebelos subacut (manifestat, de exemplu, prin ataxie, dizartrie, afectarea mersului, nistagmus și tremor) care sunt reversibile la întreruperea tratamentului
- somnolență, ametele, convulsii, cefalee

Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări de vedere trecătoare, cum sunt diplopia și miopia

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: afectarea gustului, inflamația limbii, mucozită orală, greață, vărsături, dureri epigastrice, diaree

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: creșterea enzimelor hepatice (AST, ALT, fosfataza alcalină), hepatită colestatică sau mixtă și leziuni hepatice, icter și pancreatită, care sunt reversibile la întreruperea tratamentului
- cazuri de insuficiență hepatică care necesită transplant de ficat au fost raportate la pacienții tratați cu metronidazol în asociere cu alte medicamente antibiotice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat

Foarte rare: erupții cutanate, erupții pustuloase, prurit înroșirea feței

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: mialgii, artralгии

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: urină mai închisă la culoare datorită metabolitului metronidazolului.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Doze orale unice de metronidazol, de până la 12 g au fost raportate la tentative de suicid și supradoze accidentale. Simptomele s-au limitat la vărsături, ataxie și dezorientare ușoară. Nu

există un antidot specific pentru supradozajul cu metronidazol. În caz de suspiciune de supradozaj masiv, tratament simptomatic și de susținere trebuie să fie instituit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibactene, derivați de imidazol, codul ATC: J01XD01.

Grupa farmacoterapeutică: preparate antiprotozoare, amoebicide și similare, derivați de nitroimidazol, codul ATC: P01A B01.

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 ezimatică 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.

Spectrul de activitate antimicrobiană

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

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*, *Porphyrromonas*, *Veillonella*.

Specii rezistente:

- aerobi Gram pozitiv: *Actinomyces*

- anaerobi: *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*

Activitate antiparazitară:

-*Entamoeba histolytica*

-*Giardia intestinalis*

-*Trichomonas vaginalis*

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 125 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

După administrarea repetată de metronidazol mai mult de 26-80 săptămâni la șobolani, distrofii prostatice și testiculare au fost observate doar în cazul dozelor mari.

La câini, efectele toxice apar după administrări repetate sub formă 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.

Mutagenicitate

Metronidazolul 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*.

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. Acesta, oricum, nu pare să se datoreze unui mecanism genotoxic, deoarece nu a fost raportată nicio creștere a mutațiilor în diferitele organisme, inclusiv plămâni, la șoriceii 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

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Gelatină
Dioxid de siliciu coloidal
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 100 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate

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, sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6350/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației, Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2017