

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metronidazol B 5 g/l soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1000 ml soluție perfuzabilă conțin metronidazol 5 g.

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 slab gălbuie, fără particule vizibile.

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 necrozantă, pneumonie de aspirație, abces pulmonar)
 - endocardită
 - infecții ORL, infecții dentare (de exemplu pericoronarite sau infecții apicale acute), cavității bucale și mandibulei (de exemplu angină Plaut-Vincent)
 - infecții postoperatorii (de exemplu după intervenții chirurgicale la nivel colorectal) și infecții ale tractului gastro-intestinal
 - 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 osteomielită)
 - septicemie cu tromboflebită
- Profilaxia infecțiilor postoperatorii cu germeni anaerobi (intervenții chirurgicale digestive sau ginecologice), în asociere cu un antibiotic activ pe germenii aerobi.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi.

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

În prima zi de tratament, doza este de 500 mg metronidazol (100 ml Metronidazol B 5g/l) 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 cu vârsta sub 12 ani

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

În general, durata tratamentului este de 7 zile.

Profilaxia infecțiilor postoperatorii:

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

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

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 numai dacă este absolut necesar.

De asemenea trebuie evitată repetarea tratamentului, deoarece există posibilitatea ca metronidazolul să aibă efecte mutagene și, în cadrul studiilor la animale, s-a semnalat creșterea incidenței anumitor tumori.

Mod și cale de administrare

Metronidazol B se administrează în perfuzie intravenoasă.

Viteza de perfuzare ar trebui să fie de 5 ml/minut (se recomandă ca administrarea să se facă în timp de 1 oră). Calea intravenoasă poate fi înlocuită imediat ce este posibilă administrarea orală a medicamentului.

La nevoie medicamentul se poate dilua utilizând soluție de clorură de sodiu 0,9% sau clorură de potasiu injectabilă 20 mmol și 40 mmol.

Antibioticele prescrise în asociere trebuie administrate separat.

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

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

La apariția reacțiilor de hipersensibilitate grave (de exemplu șoc anafilactic) tratamentul cu metronidazol trebuie întrerupt imediat și stabilit un tratament de urgență de către personalul 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 infecțiilor cu anaerobi, metronidazol trebuie administrat numai în cazuri severe 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 de lungă durată cu metronidazol poate fi asociată cu deprimarea măduvei osoase hematoformatoare (vezi punctul 4.8). În cazul tratamentului prelungit trebuie efectuată hemoleucograma completă.

Acest medicament conține 14 mmol (sau 322 mg) de sodiu la 100 ml. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu o dietă controlată a sodiului.

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 înroșirea feței, senzație de căldură, amețeli sau vărsături (efecte de tip disulfiram).

Disulfiram

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

Derivați cumarinici

Tratamentul metronidazolului în asociere cu derivați cumarinici poate crește efectul anticoagulant al acestora și riscul de hemoragie ca o consecință a diminuării metabolizării hepatice. Poate fi necesară ajustarea dozelor de anticoagulant.

Litiu

Administrarea sărurilor de litiu în asociere cu metronidazol 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 metabolizarea fenitoinii administrate în asociere, de exemplu crește concentrația plasmatică a fenitoinii. De asemenea, eficacitatea metronidazolului este redusă în timpul administrării în asociere cu fenitoina.

Barbiturice

Fenobarbitalul poate crește metabolizarea hepatică a metronidazolului, scăzând timpul de înjumătățire plasmatică la 3 ore.

Fluorouracil

La administrarea în asociere a metronidazolului cu fluorouracil pot apărea creșterea concentrațiilor plasmatică a fluorouracilului.

Cimetidină

În cazuri izolate, administrarea în asociere cu cimetidină poate determina scăderea eliminării metronidazolului, ceea ce poate duce la creșterea concentrației plasmatică a acestuia.

Carbamazepină

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

Ciclosporină

În timpul administrării în asociere a ciclosporinei cu metronidazol există riscul creșterii concentrației plasmatice a ciclosporinei. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice a ciclosporinei și a creatininemiei.

Anticoncepționale orale

Efectul anticoncepționalelor orale poate fi scăzut de anumite antibiotice datorită interferenței hidrolizei bacteriene a steroizilor conjugați în intestin, reducând astfel reabsorbția steroizilor neconjugați.

Această interacțiune puțin frecventă poate apărea la femeile care prezintă o viteză crescută de excreție prin bilă a steroizilor conjugați.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea metronidazolului la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte 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 gravide. În timpul primului trimestru de sarcină metronidazolul nu trebuie administrat decât în infecții care pun în pericol viața. În timpul celui de al doilea și al treilea trimestru metronidazolul poate fi administrat pentru a trata alte infecții dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale.

Alăptare

La om, deoarece metronidazolul se excretă în lapte, în timpul tratamentului cu metronidazol, alăptarea trebuie întreruptă. De asemenea, alăptare nu trebuie 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 poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest efect este mai puternic la începutul tratamentului sau în asociere cu alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse se clasifică conform convenției:

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)

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 polimorf, angioedem, febră medicamentoasă.

Foarte rare: reacții severe de hipersensibilitate: anafilaxie, șoc anafilactic, sindrom Stevens-Johnson. Ultimele 2 reacții necesită intervenție medicală de urgență.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: confuzie, iritabilitate, depresie, furie.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee, vertij, somnolență sau insomnie, ataxie, neuropatie periferică care se manifestă prin parestezii, durere, senzație de slăbiciune la nivelul 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: fatigabilitate.

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

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

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 (bacterii) și protozoarelor. 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

Aerobi Gram-pozitiv

Actinomyces israeli^o

Anaerobi

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile^o

Clostridium perfringens^{oA}

Fusobacterium spp.^o

Gardnerella vaginalis^o

Peptococcus spp.^o

Peptostreptococcus spp.^o

Porphyromonas spp.^o

Prevotella spp.

Veillonella spp.^o

Protozoare

Entamoeba histolytica^o

Giardia lamblia^o

Trichomonas vaginalis^o

Specii pentru care dobândirea rezistenței poate fi o problemă
--

Aerobi Gram-negativi

<i>Helicobacter pylori</i>

Organisme cu rezistența dobândită

Toate microorganismele aerobe și facultativ anaerobe

^oLa data publicării acestui tabel, nu există date actualizate.

^AA se folosi doar la pacienții alergici la penicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Metronidazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 5 – 20%. Difuzează rapid și în proporție mare în plămâni, rinichi, ficat, bilă, piele, salivă, lichid cefalorahidian, lichid seminal, secreții vaginale, lichid amniotic. Se excretă în laptele matern. Realizează concentrații mari în abcese.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 8 ore.

Metronidazolul este epurat în majoritate prin metabolizare; cel mai important metabolit plasmatic este metabolitul hidroxilat; cel mai important metabolit urinar este cel acid. Se excretă predominant prin urină, aproximativ 10% în formă nemetabolizată.

Insuficiența renală întârzie nesemnificativ eliminarea. 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, numai în cazul dozelor mari, au fost observate distrofiile prostatice și testiculare. La câini, efectele toxice apar după administrări repetate, sub forma de ataxie și tremor. În studii la maimuțe, după administrarea cu durată

mai mare de un an, a fost demonstrată creșterea incidenței apariției afectării hepatocelulare în funcție de doză.

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 frecvenței apariției tumorilor pulmonare la șoareci după administrare orală. Aceasta 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. În studiile la șobolani și iepuri au fost observate efecte teratogene sau embriotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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 1 flacon din sticlă incoloră, cu capacitate 250 ml, închis cu dop de cauciuc, sigilat cu capsă de aluminiu, cu disc din polipropilenă de culoare albastră, cu 200 ml soluție perfuzabilă.

Cutie cu 12 flacoane din sticlă incoloră, cu capacitate 250 ml, închis cu dop de cauciuc, sigilat cu capsă de aluminiu, cu disc din polipropilenă de culoare albastră, cu 200 ml soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. INFOMED FLUIDS S.R.L.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3, 032266, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7124/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2014