

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metronidazole/ B. Braun 500 mg/100 ml VIAL διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg μετρονιδαζόλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μετρονιδαζόλη ενδείκνυται για τους ενήλικες και τα παιδιά στις ακόλουθες ενδείξεις:

Έχει αντιπαρασιτική και αντιβακτηριακή δράση που περιορίζεται στις λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητα στη μετρονιδαζόλη είδη.

-Θεραπεία χειρουργικών (π.χ. ηπατικό απόστημα, ενδοκοιλιακά αποστήματα, περιτονίτις, λοιμώξεις χοληφόρων, μαιευτικές και γυναικολογικές λοιμώξεις) και άλλων λοιμώξεων από αναερόβια βακτηρίδια

-Προφύλαξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς σε εγχειρήσεις του γαστρεντερικού ή της περιοχής του πρωκτού

-Αμοιβάδωση (σοβαρή) εντοπισμένη στο έντερο και στο ήπαρ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η παρεντερική χορήγηση της μετρονιδαζόλης περιορίζεται για τους ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα.

Χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση.

Αντιμετώπιση λοιμώξεων από αναερόβιους μικροοργανισμούς:

Ενήλικες: Ως δόση εφόδου χορηγούνται 15 mg/kg ΒΣ και μετά από 6 ώρες 7,5 mg/kg ΒΣ κάθε 6 ώρες, συνήθως επί 7-10 ημέρες ημερησίως (η ίδια δοσολογία μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα αν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς).

Παιδιά, ηλικίας >8 εβδομάδων έως 12 ετών: Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 20-30 mg/kg την ημέρα ως εφάπαξ δόση ή διαιρεμένη σε 7,5 mg/kg κάθε 8ωρο. Η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί έως 40 mg/kg ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης. Συνήθως, η διάρκεια της θεραπείας είναι 7 ημέρες.

Παιδιά, ηλικίας <8 εβδομάδων: 15 mg/kg ως εφάπαξ δόση ημερησίως ή διαιρεμένη σε 7,5 mg/kg κάθε 12 ώρες.

Στα νεογνά, με ηλικία <40 εβδομάδων, μπορεί να παρουσιαστεί συσσώρευση μετρονιδαζόλης κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, γι' αυτό είναι προτιμότερο τα επίπεδα της μετρονιδαζόλης να παρακολουθούνται μετά από θεραπεία μερικών ημερών.

Προφύλαξη από μετεγχειρητικές λοιμώξεις που προκαλούνται από αναερόβια μικρόβια:

Η χορήγηση πρέπει να είναι βραχείας διάρκειας και συνήθως περιορίζεται στην περιεγχειρητική περίοδο για 24 ώρες και ποτέ πάνω από 48 ώρες.

Ενήλικες: 15 mg/kg ΒΣ με έγχυση 30-60 λεπτών, η οποία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 1 ώρα πριν την εγχείρηση. Στη συνέχεια 7,5 mg/kg ΒΣ, ανά 6ωρο.

Παιδιά, ηλικίας <12 ετών: 20-30 mg/kg ως εφάπαξ δόση, χορηγούμενη 1-2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Νεογνά με ηλικία κύησης <40 εβδομάδων: 10 mg/kg βάρους σώματος ως εφάπαξ δόση πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Αμοιβάδωση:

Ενήλικες: 750 mg ανά 8ωρο.

Παιδιά, ηλικίας > 10 ετών: 400-800 mg, 3 φορές την ημέρα για 5-10 ημέρες.

Παιδιά, ηλικίας 7-10 ετών: 200-400 mg, 3 φορές την ημέρα για 5-10 ημέρες.

Παιδιά, ηλικίας 3-7 ετών: 100-200 mg, 4 φορές ημερησίως για 5-10 ημέρες.

Παιδιά, ηλικίας 1-3 ετών: 100-200 mg, 3 φορές την ημέρα για 5-10 ημέρες.

Εναλλακτικά, οι δόσεις μπορούν να εκφράζονται με το σωματικό βάρος: 35-50 mg/kg την ημέρα, σε 3 διαιρεμένες δόσεις για 5-10 ημέρες, που όμως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 2.400 mg την ημέρα.

Η χορήγηση μετρονιδαζόλης δεν αποκλείει την ανάγκη παροχέτευσης του ηπατικού αμοιβαδικού αποστήματος.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες όσον αφορά στην ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη μετρονιδαζόλη και γενικότερα στις ιμιδαζόλες ή στα έκδοχα του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Η μετρονιδαζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργά ή σοβαρά χρόνια νοσήματα του περιφερικού ή του Κ.Ν.Σ., επειδή υπάρχει κίνδυνος νευρολογικής επιδείνωσης.

Συνιστάται οι ασθενείς να αποφεύγουν τη λήψη οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής και για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της επειδή υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιράμης.

Περιπτώσεις βαριάς μορφής ηπατοτοξικότητας/οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, με ραγδαία εκδήλωση των συμπτωμάτων μετά την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με σύνδρομο Cockayne, έχουν αναφερθεί σε σχέση με προϊόντα που περιέχουν μετρονιδαζόλη για συστηματική χρήση. Συνεπώς, στον εν λόγω πληθυσμό, η μετρονιδαζόλη θα πρέπει να χορηγείται μετά από ενδελεχή εκτίμηση του λόγου οφέλους-κινδύνου και μόνο εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια, και μετά το πέρας αυτής, έως ότου η ηπατική λειτουργία παρουσιάζεται

φυσιολογική ή έως ότου επιτευχθούν οι τιμές της βάσης αναφοράς. Εάν οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας αυξηθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί.

Στους ασθενείς με σύνδρομο Cockayne θα πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν άμεσα στον γιατρό τους οποιαδήποτε συμπτώματα πιθανής ηπατικής βλάβης και να διακόψουν τη λήψη μετρονιδαζόλης.

Προφυλάξεις

Η χρήση του Metronidazole/ B. Braun 500 mg/100 ml για παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Η μετρονιδαζόλη χορηγείται με προσοχή σε άτομα με ιστορικό αιματολογικής δυσκρασίας. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκοκυττάρων. Να αποφεύγεται σε πορφυρία.

Εάν υπάρχουν λόγοι που επιβάλλουν τη χορήγηση της μετρονιδαζόλης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που συνήθως συνιστάται, συστήνεται η διεξαγωγή αιματολογικών ελέγχων, ειδικά του αριθμού των λευκοκυττάρων τακτικά και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως περιφερική νευροπάθεια, παραισθησίες, αταξία, ζάλη, επιληπτικούς σπασμούς.

Η μετρονιδαζόλη είναι καλά ανεκτή από τους ηλικιωμένους. Ωστόσο, λόγω μιας φαρμακοκινητικής μελέτης συστήνεται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Κατά τη θεραπεία με μετρονιδαζόλη μπορεί τα ούρα να εμφανίζονται ερυθρά (λόγω του μεταβολίτη της μετρονιδαζόλης).

Συστήνεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη ή με ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος η δόση πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ της συνήθους δόσεως λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- *Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (τύπου βαρφαρίνης):* Ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγιών που προκαλείται από το μειωμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Σε περίπτωση συγχορήγησης, πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά ο χρόνος προθρομβίνης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετρονιδαζόλη πρέπει να προσαρμόζεται η αντιπηκτική αγωγή.
- *Λίθιο:* Η μετρονιδαζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα. Σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό αγωγή με λίθιο ενώ λαμβάνουν μετρονιδαζόλη, πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις λιθίου στο πλάσμα, η κρεατινίνη και οι ηλεκτρολύτες.
- *Κυκλοσπορίνη:* Κίνδυνος αύξησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στον ορό. Εφόσον η συγχορήγηση θεωρείται αναγκαία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά η κρεατινίνη και η κυκλοσπορίνη στον ορό.
- *Φαινοβαρβιτάλη και φαιντοΐνη:* Η φαινοβαρβιτάλη και η φαιντοΐνη επιταχύνουν το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να είναι μικρότερες από τις αναμενόμενες. Η μετρονιδαζόλη μπορεί να μειώσει την ολική κάθαρση της φαιντοΐνης, με αποτέλεσμα επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής της.
- *Σιμετιδίνη:* Η σιμετιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετρονιδαζόλης, οπότε εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα.
- *5-φθοριοουρακίλη:* Σε συγχορήγηση με 5-φθοριοουρακίλη ελαττώνεται η κάθαρση της 5-φθοριοουρακίλης οδηγώντας σε αύξηση της τοξικότητάς της.

- *Οινόπνευμα*: Κατά τη διάρκεια της αγωγής και τουλάχιστον για μία ακόμη ημέρα μετά από την ολοκλήρωσή της πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα επειδή υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης τύπου δισουλφιράμης (έξαψη, έμετος, ταχυκαρδία).
- *Δισουλφιράμη*: Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης και δισουλφιράμης.
- *Βουσουλφάνη*: Η μετρονιδαζόλη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της βουσουλφάνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα από τη βουσουλφάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η μετρονιδαζόλη, όταν χορηγείται συστηματικά, διαπερνά τον πλακούντα και εισέρχεται ταχέως στην κυκλοφορία του εμβρύου. Η υπάρχουσα εμπειρία για τη χρήση της μετρονιδαζόλης κατά την κύηση είναι ανεπαρκής. Η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη στα πειραματόζωα σε μεγάλες δόσεις εμφανίζει τερατογόνο δράση.

Η μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να χορηγείται συστηματικά κατά την περίοδο της κύησης, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Κατά τη συστηματική χορήγηση η μετρονιδαζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις ίσες με αυτές του πλάσματος.

Η μετρονιδαζόλη δεν πρέπει να χορηγείται συστηματικά κατά την περίοδο της γαλουχίας, εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης σύγχυσης, ζάλης, ψευδαισθήσεων, σπασμών ή οφθαλμικών διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες») και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εφόσον εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με τη δισουλφιράμη ή/και το οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με το οργανικό σύστημα.

Επιπλέον επισημαίνεται ότι η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι ίδια με εκείνα των ενηλίκων.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Επιγαστρικό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, στοματική βλεννογονίτιδα, μεταλλική γεύση, διαταραχές της γεύσης, ανορεξία, ξηροστομία, περιπτώσεις αναστρέψιμης παγκρεατίτιδας. Δυσχρωματισμός της γλώσσας/ «ασπρισμένη» γλώσσα (π.χ. λόγω μυκητιασικής υπερανάπτυξης).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αγγειοοίδημα, αναφυλακτική καταπληξία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Κεφαλαλγίες, σπασμοί, ζάλη, λήθαργος, περιφερική αισθητική νευροπάθεια.
Περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας (π.χ. σύγχυση) και υποξύ παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο (π.χ. αταξία, δυσαρθρία, διαταραχή της βάρδισης, νυσταγμός και τρόμος), τα οποία εξαφανίζονται με τη διακοπή του φαρμάκου.
Άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Ψυχωσικές διαταραχές περιλαμβανομένων της σύγχυσης και των ψευδαισθήσεων.
Καταθλιπτική διάθεση.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Παροδικές διαταραχές της όρασης όπως διπλωπία, μυωπία, θαμπή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα, μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων, οπτική νευροπάθεια/ νευρίτιδα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, καθώς και λευκοπενία (αναστρέψιμη).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση), χολοστατική ή μικτή ηπατίτιδα και ηπατοκυτταρική βλάβη του ήπατος, ορισμένες φορές με ίκτερο.
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, για τις οποίες απαιτείται μεταμόσχευση του ήπατος σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μετρονιδαζόλη σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά σκευάσματα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Εξάνθημα, κνησμός, έξαψη, κνίδωση, φλυκταινώδη εξανθήματα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πυρετός.

Άλλες:

Δυσουρία, κυστίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας εκ λάθους καθώς και για λόγους αυτοκτονίας με από του στόματος χορηγούμενες εφάπαξ δόσεις μέχρι και 12 g μετρονιδαζόλης.

Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα περιορίστηκαν σε έμετο, αταξία και ελαφράς μορφής αποπροσανατολισμό.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας από μετρονιδαζόλη. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για μεγάλης έκτασης δηλητηρίαση, θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:

P01AB01 Αντιπαρασιτικό/αντιπρωτοζωικό

J01XD01 Αντιβακτηριακό για συστηματική χορήγηση

G01AF01 Αντιμικροβιακό ουροποιογεννητικού συστήματος

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιμικροβιακό της ομάδας των νίτρο-5-ιμιδαζολίων

Αντιμικροβιακό φάσμα

- Συνήθως ευαίσθητα είδη (ποσοστό πάνω από 90%):
Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp., Bacteroides sp., Prevotella, Fusobacterium, Veillonella
- Ανθεκτικά είδη (περίπου κατά 50%):
Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus
- Είδη που δεν είναι πάντα ευαίσθητα (το ποσοστό τους ποικίλλει. Η ευαισθησία δεν μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς αντιβιογράμμα):
Bifidobacterium, Eubacterium
- Αντιπαρασιτική δράση:
Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.

Η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιείται από πολλά χρόνια για τη θεραπεία των τριχομοναδικών λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος, την αμοιβάδωση και τη λαμβλίαση. Είναι πλέον γνωστό ότι η μετρονιδαζόλη δρα αποτελεσματικά και επί των υποχρεωτικών αναερόβιων μικροβίων, των οποίων η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα και η ελάχιστη βακτηριοκτόνος συμπύκνωση, με αποτέλεσμα την ταχύτερη θεραπευτική ανταπόκριση.

Η μετρονιδαζόλη δεν έχει άμεση δράση έναντι των αερόβιων μικροοργανισμών. Τα αερόβια μικρόβια παραμένουν ανεπηρέαστα από τις συγκεντρώσεις της μετρονιδαζόλης στους ιστούς. Εμπειρία από ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν με μετρονιδαζόλη έδειξε ότι είναι καλώς ανεκτή και ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς είναι κατά πολύ υψηλότερα από εκείνα τα οποία θεωρητικώς απαιτούνται για μια επιτυχή αντιμικροβιακή θεραπεία. Επιπλέον η μετρονιδαζόλη είναι ικανή να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στα περισσότερα υγρά του σώματος (π.χ. σίελο, χολή, ούρα, αμνιακό υγρό, γάλα και πύον αποστηματικών κοιλοτήτων) είναι ιδιαίτερα υψηλές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή:

500 mg μετρονιδαζόλης χορηγούμενη ενδοφλεβίως με εφάπαξ έγχυση δίνει σε 20 λεπτά μέση συγκέντρωση 18 µg/ml.

Έγχυση κάθε 8 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 18 µg/ml.

Έγχυση κάθε 12 ώρες δίνει μέση συγκέντρωση 13 µg/ml.

Χρόνος ημίσειας ζωής: 8-10 ώρες.

Σύνδεση με πρωτεΐνες: Ασθενής, λιγότερο του 10%.

Η διάχυση είναι ταχεία και σημαντική στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το ήπαρ, το δέρμα, τη χολή, το σπείρο, τα σωματικά υγρά και τα κοιλικά υγρά.

Περνά το φραγμό του πλακούντα και ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός:

Δίνει δύο μεταβολίτες που έχουν αντιβακτηριακή δράση 10 έως 30%.

Αποβολή:

Συγκεντρώνεται στο ήπαρ και στη χολή.

Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα (60-80%), περίπου σε ποσοστό 20% αμετάβλητη και χρωματίζει τα ούρα ερυθρά ή καφέ.

Αποβάλλεται σε μικρό βαθμό από τα κόπρανα (6-15%).

Σε περίπτωση αιμοδιύλισης η μετρονιδαζόλη αποβάλλεται ταχέως και ο χρόνος ημίσειας ζωής ελαττώνεται σε 2½ ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη στα πειραματόζωα σε μεγάλες δόσεις εμφανίζει τερατογόνο δράση.

Μετάλλαξη:

Έχει αποδειχθεί ότι η μετρονιδαζόλη είναι μεταλλαξιογόνος σε βακτήρια *in vitro*. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*, καθώς και στα τρωκτικά ή στον άνθρωπο *in vivo*, υπήρξε ανεπαρκής μαρτυρία μεταλλαξιογόνου δράσης της μετρονιδαζόλης, όπου ορισμένες μελέτες ανέφεραν μεταλλαξιογόνο δράση ενώ κάποιες άλλες μελέτες ήταν αρνητικές.

Γι' αυτό, η χρήση του Metronidazole/ B. Braun 500 mg/100 ml για παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης έχει αποδειχθεί σε σειρά συστημάτων βακτηριακών δοκιμασιών *in vitro*.

Σε δοκιμασίες *in vivo* δεν προκάλεσε τη δημιουργία μικροπυρήνων στα πολυχρωμόφιλα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών σε ποντικούς που υπεβλήθησαν σε ενδοπεριτοναϊκή ή από του στόματος θεραπεία με δόσεις έως 1500 και 2000 mg.kg⁻¹ αντίστοιχα, θεραπεία κατά την οποία υπήρχαν εμφανή σημεία κλινικής τοξικότητας.

Σε μελέτη καλλιέργειας των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος του ανθρώπου για την πρόκληση αλλοιώσεων στα χρωμοσώματα, η μετρονιδαζόλη δεν φάνηκε να προκαλεί αλλοιώσεις σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος του ανθρώπου, με μέγιστη τιμή δοκιμασίας τα 10 mM, απουσία ή παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης.

Καρκινογένεση:

Η μετρονιδαζόλη έχει αποδειχθεί ότι είναι καρκινογόνος σε ποντίκια και σε αρουραίους. Ωστόσο, παρόμοιες μελέτες σε hamster έχουν δώσει αρνητικά αποτελέσματα και επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους δεν καταδεικνύουν κάποια μαρτυρία αυξημένου κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Γι' αυτό, η χρήση του Metronidazole/ B. Braun 500 mg/100 ml για παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης ως καρκινογόνου παράγοντα κατά την από του στόματος χορήγηση έχει μελετηθεί σε αρουραίους, ποντικούς και hamsters. Οι σχετικές μελέτες έδειξαν πως η από του στόματος χορηγούμενη μετρονιδαζόλη αποτελεί παράγοντα αυξημένης συχνότητας όγκων στους πνεύμονες σε ποντικούς και πιθανόν και άλλων όγκων, συμπεριλαμβανομένων αυτών στο ήπαρ στους αρουραίους. Αντίστροφα, σε δύο διά βίου μελέτες καρκινογένεσης σε hamsters δεν διαπιστώθηκε ο ίδιος συσχετισμός. Επιπλέον, σε μια μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση όγκων στο δέρμα από υπεριώδεις ακτίνες σε ποντικούς χωρίς τριχωτό που ακολουθούσαν ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με μετρονιδαζόλη (15 mg ανά g σωματικού βάρους και ανά ημέρα για 28 εβδομάδες).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Δωδεκαένυδρο φωσφορικό δινάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Να μη χορηγηθεί εν σειρά και να μην προστεθούν άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν παρέχεται σε:

- φιάλες από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας, περιεχόμενα: 100 ml, διατίθεται σε συσκευασίες των 10 x 100 ml, 20 x 100 ml
- γυάλινες φιάλες των 100 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Γερμανία

Ταχυδρομική διεύθυνση:
34209 Melsungen, Γερμανία

Τηλ.: +49/5661/71-0
Φαξ: +49/5661/71-4567

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
ΒΙΟΣΕΡ ΑΕ / ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ
ΤΑΞΙΑΡΧΕΣ ΤΡΙΚΑΛΩΝ
9ο ΧΛΜ. ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΤΡΙΚΑΛΩΝ – ΛΑΡΙΣΑΣ
Τ.Κ. 421 00 ΤΡΙΚΑΛΑ - ΕΛΛΑΔΑ
ΤΗΛ.: 24310-83441,2
FAX: 24310-83550.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

15940/4-6-91

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4-6-1991
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6-2-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2018