

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu
100 ml roztoku obsahuje 500 mg metronidazolu

Pomocné látky so známym účinkom:

1 ml roztoku obsahuje 0,14 mmol (alebo 3,22 mg) sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Obsah elektrolytov (v 100 ml):

sodík	14 mmol
chlorid	13 mmol

3. LIEKOVÁ FORMA

infúzny roztok
číry, bezfarebný alebo jemne žltkastý vodný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia infekcií, ktoré sú zapríčinené mikroorganizmami citlivými na metronidazol (najmä anaeróbne baktérie).

Metronidazol sa používa u dospelých a detí pri nasledujúcich indikáciách:

- infekcie centrálneho nervového systému (napr. mozgový absces, meningitída),
- infekcie pľúc a pleury (napr. nekrotizujúca pneumónia, aspiračná pneumónia, pľúcny absces), endokarditída,
- infekcie gastrointestinálneho traktu a abdominálnej oblasti (napr. peritonitída, pečenný absces, pooperačné infekcie po črevnej a rektálnej operácii, hnisavé ochorenia v abdominálnej a panvovej dutine),
- gynekologické infekcie (napr. endometritída, po hysterektómii alebo cisárskom reze, puerperálna (popôrodná) horúčka, septický potrat),
- infekcie v oblasti uší-nosa-hrtana a zubov-úst-sánky (napr. Plautova-Vincentova angína),
- infekcie kostí a kĺbov (napr. osteomyelitída),
- plynová gangréna,
- septikémia (otrava krvi) s tromboflebitídou.

Pri zmiešaných aeróbných a anaeróbných infekciách sa musia spolu s Metronidazolom B. Braun 5 mg/ml použiť vhodné antibiotiká na liečbu aeróbnej infekcie.

Profylaktické použitie je indikované vždy pred operáciami s vysokým rizikom anaeróbných infekcií (gynekologické a intraabdominálne operácie).

Do úvahy sa musia vziať odporúčania, ktoré sa týkajú správneho používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie sa upravuje podľa individuálnej reakcie pacienta na liečbu, jeho veku a telesnej hmotnosti a podľa charakteru a závažnosti ochorenia.

Má sa dodržať nasledovné dávkovanie:

Dospelí a dospievajúci

Liečba anaeróbných infekcií

Zvyčajne sa podáva najprv jednorazová počiatočná dávka 1 500 mg (300 ml) a v nasledujúcich dňoch následné jednotlivé dávky 1 000 mg (200 ml).

Alternatívne sa môže podávať 500 mg (100 ml) každých 8 hodín. Ak to indikuje lekár, na začiatku liečby môže byť podaná nasycovacia úvodná dávka 15 mg/kg telesnej hmotnosti. Dĺžka trvania liečby závisí od účinku liečby. Vo väčšine prípadov je postačujúcich 7 dní. Ak to však klinický stav vyžaduje, liečba môže pokračovať ďalej (pozri časť 4.4).

Profylaxia pooperačných infekcií vyvolaných anaeróbnymi baktériami:

Podanie dávky 500 mg jednu hodinu pred operáciou. Dávka sa opakuje po 8 a 16 hodinách.

Pediatrická populácia

Liečba anaeróbných infekcií

- Deti vo veku > 8 týždňov až 12 rokov:
Bežná denná dávka je 20 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti denne v jednej dávke alebo v rozdelenej dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín. V závislosti od závažnosti infekcie je možné dennú dávku zvýšiť na 40 mg/kg telesnej hmotnosti.
- Deti vo veku < 8 týždňov:
15 mg/kg telesnej hmotnosti denne v jednej dávke alebo v rozdelenej dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín.
- U novorodencov s gestačným vekom < 40 týždňov:
V priebehu prvého týždňa života môže dochádzať k hromadeniu metronidazolu, preto bude najlepšie, ak sa koncentrácia metronidazolu v krvi skontroluje po niekoľkých dňoch liečby.

Dĺžka trvania liečby je spravidla 7 dní.

Profylaxia pooperačných infekcií vyvolaných anaeróbnymi baktériami:

- Deti < 12 rokov:
20 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti v jednej dávke podávanej 1 – 2 hodiny pred operáciou.
- Novorodenci s gestačným vekom < 40 týždňov:
10 mg/kg telesnej hmotnosti v jednej dávke pred operáciou

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Zníženie dávky nie je potrebné, pozri časť 5.2.

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa má konvenčná dávka metronidazolu naplánovať v deň dialýzy po hemodialýze na vykompenzovanie úniku metronidazolu v priebehu dialýzy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže v prípade závažnej poruchy funkcie pečene je biologický polčas metronidazolu v sére predĺžený a klírens plazmy oneskorený, pacientom so závažným ochorením pečene sa musia podávať nižšie dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Obsah jednej fľaše sa má podávať pomalou infúziou i.v., napr. 100 ml nie kratšie ako 20 minút, ale zvyčajne dlhšie ako hodinu.

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml sa môže pred podaním nariediť pridaním do i.v. roztoku ako je napr. 0,9 % chlorid sodný, alebo 5 % infúzny roztok glukózy. Súbežne predpísané antibiotiká sa odporúča podávať samostatne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na metronidazol alebo na iné deriváty nitroimidazolu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov so závažným poškodením pečene alebo zhoršenou hematopoézou (napr. granulocytopenia) sa má metronidazol používať len ak očakávaný úžitok nepochybne prevýši možné riziká.

Metronidazol sa, vzhľadom na riziko zhoršenia, môže použiť u pacientov s akútnym alebo chronickým závažným ochorením periférneho a centrálného nervového systému iba vtedy, ak očakávaný prínos nepochybne prevýši možné riziká.

U pacientov liečených metronidazolom boli pozorované záchvaty kŕčov, myoklonická a periférna neuropatia, z ktorých je periférna neuropatia charakterizovaná najmä zníženou citlivosťou alebo parestéziou v končatinách. Výskyt abnormálnych neurologických prejavov vyžaduje okamžité prehodnotenie pomeru prínosu/rizika a pokračovania liečby. Pozri tiež časť 4.8.

V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií (napr. anafylaktický šok; pozri tiež časť 4.8) sa musí liečba Metronidazolom B. Braun 5 mg/ml ihneď ukončiť a lekár musí začať okamžitú liečbu.

Závažná a pretrvávajúca hnačka počas liečby alebo počas nasledujúcich týždňov môže byť spôsobená pseudomembranóznou kolitídou (vo väčšine prípadov zapríčinenou *Clostridium difficile*), pozri časť 4.8. Toto črevné ochorenie vyvolané antibiotickou liečbou môže byť životu nebezpečné a vyžaduje si okamžitú vhodnú liečbu. Nesmú sa podávať antiperistaltiká.

Dĺžka liečby metronidazolom alebo liekmi obsahujúcimi iné nitroimidazoly nemá presiahnuť 10 dní. Iba v špecificky vybraných prípadoch, a ak je to nevyhnutne potrebné, liečba môže byť predĺžená spolu s náležitým klinickým a laboratórnym sledovaním. Opakovaná liečba sa má obmedziť na najvyššiu možnú mieru a má byť vyhradená len pre špecificky vybrané prípady. Tieto obmedzenia musia byť striktné dodržiavané, pretože nemožno s určitosťou vylúčiť možnosť metronidazolom navodenej mutagénnej aktivity, a tiež aj z dôvodu, že v experimentoch na zvieratách bol zaznamenaný nárast výskytu niektorých nádorov.

Pri liekoch obsahujúcich metronidazol na systémové použitie boli hlásené prípady závažnej hepatálnej toxicity/akútneho zlyhania pečene vrátane prípadov so smrteľnými následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí liečby u pacientov so syndrómom Cockayne. U tejto skupiny osôb sa má preto metronidazol použiť po starostlivom posúdení prínosov a rizík a iba v prípade, ak nie je dostupná alternatívna liečba. Pred začiatkom liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonať pečenevé testy až kým nebude funkcia pečene v normálnom rozsahu alebo kým nebudú dosiahnuté východiskové hodnoty. Ak budú počas liečby pečenevé testy výrazne zvýšené, je potrebné ukončiť liečbu.

Pacienti so syndrómom Cockayne musia byť upozornení na to, že akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene musia okamžite nahlásiť svojmu lekárovi a musia prestať metronidazol užívať.

Dlhodobá liečba metronidazolom sa môže spájať s útlmom kostnej drene, ktorý vedie k zhoršeniu haematopoézy. Prejavy, pozri časť 4.8. Počty červených krviniek sa majú počas dlhodobej liečby starostlivo sledovať.

Osobitné upozornenia/opatrenia týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje 3,22 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,16 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Vplyv na laboratórne testy

Metronidazol ovplyvňuje enzymaticko-spektrofotometrické stanovenie aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT), laktátdehydrogenázy (LDH), triglyceridov a hexokinázy glukózy (glukokinázy) s následkom zníženia ich hodnôt (možno až na nulu).

Metronidazol má vysokú absorbanciu pri vlnovej dĺžke, pri ktorej je stanovovaný nikotínamidadenindinukleotid (NADH). Z tohto dôvodu môžu byť zvýšené koncentrácie pečeneových enzýmov maskované metronidazolom pri meraní metódou kontinuálneho toku založenou na znížení koncového bodu pri zníženom NADH. Boli hlásené nezvyčajne nízke koncentrácie pečeneových enzýmov vrátane nulových hodnôt.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní metronidazolu a amiodarónu bolo zaznamenané predĺženie QT intervalu a torsade de pointes. Preto je vhodné pri podávaní amiodarónu v kombinácii s metronidazolom sledovať QT interval na EKG. Pacienti liečení ambulantne musia byť poučení, aby vyhľadali lekára, ak sa vyskytnú prejavy torsade de pointes ako závraty, búšenie srdca alebo synkopa.

Barbituráty

Fenobarbital môže zvýšiť metabolizmus metronidazolu v pečeni, a tým znížiť jeho plazmatický polčas na 3 hodiny.

Busulfán

Súbežné podávanie s metronidazolom môže výrazne zvýšiť koncentrácie busulfánu v plazme. Mechanizmus interakcie nebol popísaný. Z dôvodu možnej závažnej toxicity a úmrtnosti spojenej so zvýšenými hladinami busulfánu v plazme je potrebné predchádzať súbežnému podávaniu busulfánu s metronidazolom.

Karbamazepín

Metronidazol môže inhibovať metabolizmus karbamazepínu a zvyšovať tak jeho koncentráciu v plazme.

Cimetidín

Súbežne podávaný cimetidín môže v ojedinelých prípadoch znižovať elimináciu metronidazolu, a následne viesť k zvýšenej koncentrácii metronidazolu v sére.

Kontraceptíva

Niektoré antibiotiká môžu v niektorých výnimočných prípadoch znížiť účinok antikoncepčných tabliet zásahom do bakteriálnej hydrolyzy steroidných konjugátov v čreve a znižovať tak spätné vstrebávanie nekonjugovaného steroidu. Z tohto dôvodu plazmatické hladiny aktívneho steroidu klesajú. Táto nezvyčajná interakcia sa môže vyskytnúť u žien s významným vylučovaním steroidných konjugátov žľazou. Zlyhanie perorálnych kontraceptív bolo hlásené v spojitosti s rôznymi antibiotikami, napr. ampicilínom, amoxicilínom, tetracyklínmi a tiež metronidazolom.

Deriváty kumarínu

Súbežná liečba metronidazolom môže potencovať ich antikoagulačný účinok a zvýšiť riziko krvácania v dôsledku zníženej degradácie v pečeni. V takomto prípade môže byť potrebná úprava dávkovania antikoagulancií.

Cyklosporín

Pri súbežnej liečbe cyklosporínom a metronidazolom existuje riziko zvýšenej koncentrácie cyklosporínu v sére. Je potrebné časté sledovanie hladiny cyklosporínu a kreatinínu.

Disulfiram

Súbežné podávanie disulfiramu môže zapríčiniť stavy zmätenosti alebo dokonca psychotické reakcie. Je potrebné vyhnúť sa kombinácii oboch látok.

Fluorouracil

Metronidazol inhibuje metabolizmus súbežne podávaného fluorouracilu, takže zvyšuje koncentráciu fluorouracilu v plazme.

Lítium

Ak sa metronidazol podáva súbežne s lítiovými sol'ami, je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože počas súbežnej liečby metronidazolom boli pozorované zvýšené koncentrácie lítia v sére.

Mofetilmykofenolát

Látky, ktoré menia gastrointestinálnu flóru (napr. antibiotiká), môžu znižovať perorálnu biologickú dostupnosť produktov kyseliny mykofenolovej. Pri súbežnej liečbe s antiinfektívnymi látkami sa odporúča dôkladné klinické a laboratórne sledovanie zníženého imunosupresívneho účinku kyseliny mykofenolovej.

Fenytoín

Metronidazol inhibuje metabolizmus súbežne podávaného fenytoínu, takže koncentrácia fenytoínu v plazme je zvýšená. Pri súbežnom podávaní fenytoínu je zároveň znížená účinnosť metronidazolu.

Takrolimus

Súbežné podávanie s metronidazolom môže zvýšiť koncentrácie takrolimu v plazme. Navrhovaný mechanizmus je inhibícia metabolizmu takrolimu v pečeni pomocou CYP3A4. Hladina takrolimu v krvi a funkcia obličiek musia byť pravidelne kontrolované a podľa toho sa má upraviť dávkovanie, najmä po začatí alebo ukončení liečby metronidazolom u pacientov, ktorí sú stabilizovaní na schéme liečby takrolimom.

Iné formy interakcií

Alkohol

Počas liečby metronidazolom je potrebné vyhýbať sa požívaniu alkoholických nápojov, pretože sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky ako závraty a vracanie (disulfiramový efekt).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Pozri časť 4.5 „Kontraceptíva“.

Gravidita

Bezpečnosť používania metronidazolu v gravidite nebola dostatočne preukázaná. Predovšetkým záznamy o užívaní v skorých štádiách tehotenstva sú protichodné. Niektoré štúdie poukazujú na zvýšené množstvo malformácií. V experimentoch na zvieratách metronidazol nevyvolával teratogénne účinky (pozri časť 5.3). V prípade, že neexistuje bezpečnejšia alternatíva, môže sa v prvom trimestri tehotenstva použiť Metronidazol B. Braun 5 mg/ml len na liečbu závažných život ohrozujúcich

infekcií . V druhom a treťom trimestri sa Metronidazol B. Braun 5 mg/ml môže použiť aj na liečbu iných infekcií, ak jeho očakávaný prínos prevýši všetky možné riziká.

Dojčenie

Keďže metronidazol je vylučovaný do materského mlieka u ľudí, dojčenie sa má počas liečby prerušiť. Taktiež po skončení liečby metronidazolom nemá dojčenie začať skôr ako 2 – 3 dni po skončení liečby kvôli predĺženému biologickému polčasu metronidazolu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú možnosť negatívneho vplyvu metronidazolu na mužský reprodukčný systém pri podávaní vysokých dávok, výrazne prevyšujúcich maximálnu odporúčanú dávku u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri správnom užívaní, metronidazol môže ovplyvniť reaktivitu až do tej miery, že zhoršuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Platí to na začiatku liečby, alebo pri súbežnom požívaní alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú spojené najmä s dlhodobým užívaním alebo vysokými dávkami. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami sú nauzea, abnormálne chuťové vnemy a riziko neuropatie v prípade dlhodobej liečby.

Nasledujúci zoznam obsahuje výrazy použité na popis frekvencií nežiaducich účinkov:

Veľmi časté : $\geq 1/10$

Časté : $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté : $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Zriedkavé : $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$

Veľmi zriedkavé : $< 1/10\ 000$

Neznáme : frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Infekcie a nákazy

Časté: Superinfekcie vyvolané kandidou (napr. genitálne infekcie)

Zriedkavé: Pseudomembranózna kolitída, ktorá sa môže objaviť v priebehu alebo po ukončení liečby, prejavujúca sa ako závažná pretrvávajúca hnačka. Podrobnosti o okamžitej liečbe, pozri časť 4.4.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Zníženie počtu leukocytov a trombocytov počas liečby metronidazolom (granulocytopenia, agranulocytóza, pancytopenia a trombocytopenia). Pozri časť 4.4.

Neznáme: Leukopénia, aplastická anémia.

Počas dlhodobého podávania je potrebné pravidelné monitorovanie počtu krvných buniek.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Závažné akútne systémové reakcie precitlivenosti: anafylaxia až anafylaktický šok. Závažné kožné reakcie, pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ nižšie.

Tieto závažné reakcie si vyžadujú okamžitý liečebný zásah (pozri časť 4.4).

Neznáme: Slabé až mierne reakcie precitlivenosti, napr. kožné reakcie (pozri nižšie *Poruchy kože a podkožného tkaniva*), angioedém.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: Anorexia

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: Psychotické poruchy, vrátane stavov zmätenosti, halucinácie

Neznáme: Depresia

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: Encefalopatia, bolesti hlavy, horúčka, ospalosť, závraty, poruchy zraku a pohybu, vertigo, ataxia, dyzartria, kŕče.

Neznáme: Ospalosť alebo nespavosť, myoklónia, kŕče, periférna neuropatia prejavujúca sa ako parestézia, bolesť, neobvyklé pocity v končatinách a brnenie v končatinách
Aseptická meningitída

Pri výskyte záchvatov alebo prejavov periférnej neuropatie alebo encefalopatie treba okamžite informovať ošetrojúceho lekára. Pozri časť 4.4.

Poruchy oka

Veľmi zriedkavé: Poruchy videnia, napríklad diplopia, krátkozrakosť.

Neznáme: Okulogyrická kríza, optická neuropatia/neuritída (ojedinelé prípady)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Zmeny EKG, ako je sploštenie vlny T

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé: zápal pankreasu

Neznáme: Vracanie, nevoľnosť, hnačka, stomatitída a glositída, grganie s horkou chuťou, epigastrický tlak, kovová chuť, povlak na jazyku.

Dysfágia (spôsobená účinkami metronidazolu na centrálny nervový systém)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: Abnormálne hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu

Hepatitída, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: Alergické kožné reakcie, napr. svrbenie, žihľavka

Stevensov-Johnsonov syndróm

toxická epidermálna nekrolýza (ojedinelé hlásenia)

Dve posledne menované reakcie si vyžadujú okamžitú liečebnú intervenciu (pozri časť 4.4).

Neznáme multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: artralgia, myalgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Tmavšia farba moču (zapríčinená metronidazolovým metabolitom)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: Podráždenie žíl (až tromboflebitída) po intravenóznom podaní, stavy slabosti, horúčka

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u detí je rovnaká ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Ako prejavy a príznaky predávkovania sa môžu objaviť nežiaduce účinky popísané v časti 4.8.

Liečba

V prípade závažného predávkovania metronidazolom neexistuje žiadna špecifická liečba ani antidotum. Ak je to nevyhnutné, metronidazol môže byť účinne eliminovaný hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiinfektíva na systémové použitie – imidazolové deriváty
 ATC kód: J01XD01

Mechanizmus účinku

Metronidazol je sám o sebe neúčinný. Je to stabilná zlúčenina, ktorá dokáže preniknúť do mikroorganizmov. V anaeróbných podmienkach sa pomocou mikrobiálnej pyruvát-ferredoxín-oxidoreduktázy tvoria z metronidazolu nitrózové radikály, ktoré pôsobia na DNA mikroorganizmu, pričom dochádza k oxidácii ferredoxínu a flavodoxínu. Nitrózové radikály tvoria spoje (adukty) s pásmi báz DNA, čo vedie k narušeniu reťazca DNA a následne k bunkovej smrti.

Vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou (FK/FD)

Účinnosť metronidazolu závisí najmä od pomeru maximálnej sérovej koncentrácie (c_{max}) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre daný mikroorganizmus.

Hraničné hodnoty (Breakpoints)

Pri testovaní metronidazolu sa používajú obvyklé série riedení. Bola stanovená nasledujúca minimálna inhibičná koncentrácia na rozlíšenie citlivých mikroorganizmov od rezistentných:

Hraničné hodnoty EUCAST (Európsky výbor na testovanie antimikrobiálnej citlivosti) odlišujúce citlivé (C) od rezistentných organizmov (R) sú nasledovné:

Grampozitívne anaeróby (C ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l)

Gramnegatívne anaeróby (C ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l)

Zoznam citlivých a rezistentných organizmov

Zdroj: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Nemecko, január 2011:

Obvykle citlivé druhy
Anaeróby
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oA}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
Iné mikroorganizmy
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Gramnegatívne aeróby
<i>Helicobacter pylori</i>

Inherentne rezistentné organizmy
<i>Všetky obligátne aeróby</i>
Grampozitívne mikroorganizmy
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

° V čase zverejnenia tejto tabuľky neboli dostupné aktualizované údaje. V primárnej literatúre, publikovaných štandardných odkazoch a liečebných odporúčaníach je predpokladaná citlivosť príslušných uvedených kmeňov.

△ Použitie iba u pacientov s alergiou na penicilín.

Mechanizmus rezistencie na metronidazol

Mechanizmus rezistencie na metronidazol je objasnený iba čiastočne.

U *H. pylori* spôsobujú rezistenciu na metronidazol mutácie génu, ktorý kóduje nitroreduktázu NADPH. Tieto mutácie vedú k výmene aminokyselín, čo spôsobuje inaktiváciu enzýmu. V dôsledku toho neprebegne krok aktivácie metronidazolu na aktívny nitrózový radikál.

Kmene *Bacteroides* rezistentné voči metronidazolu disponujú génmi kódujúcimi nitroimidazolreduktázy, ktoré konvertujú nitroimidazoly na aminoimidazoly. Takto je inhibovaná tvorba antibakteriálne účinných nitrózových radikálov.

Existuje úplná krížová rezistencia medzi metronidazolom a inými derivátmi nitroimidazolu (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Prevalencia získanej rezistencie sa u jednotlivých druhov môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času. Z tohto dôvodu by na adekvátnu liečbu závažných infekcií mali byť k dispozícii špecifické miestne informácie ohľadom rezistencie. Ak sú pochybnosti o účinnosti metronidazolu z dôvodu lokálnej rezistencie, je potrebné sa poradiť s odborníkom. Najmä pri závažných infekciách alebo pri neúspešnej liečbe je potrebná mikrobiologická diagnóza vrátane stanovenia druhu mikroorganizmu a jeho citlivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Keďže Metronidazol B. Braun 5 mg/ml sa podáva intravenózne, biologická dostupnosť je 100 %.

Distribúcia

Metronidazol je po injekcii značne distribuovaný do tkanív. Metronidazol preniká do väčšiny telesných tkanív a tekutín vrátane žlče, kostí, mozgového abscesu, cerebrospinálnej tekutiny, pečene, slín, semennej tekutiny a vaginálneho sekrétu a dosahuje koncentrácie podobné koncentráciám v plazme. Taktiež prechádza placentou a nachádza sa v materskom mlieku dojčiacich matiek v rovnakých koncentráciách ako v sére. Väzba na proteíny je menej než 20 % a zdanlivý distribučný objem je 36 litrov.

Biotransformácia

Metronidazol sa metabolizuje v pečeni oxidáciou postranného reťazca a tvorbou glukuronidu. Jeho metabolity obsahujú produkt oxidácie kyseliny, hydroxyderivát a glukuronid. Hlavný metabolit v sére je hydroxylovaný metabolit, hlavný metabolit v moči je kyslý metabolit.

Eliminácia

Asi 80 % látky sa vylučuje močom, z toho menej ako 10 % liečiva v nezmenenej forme. Malé množstvá sú vylučované pečeňou. Polčas eliminácie je približne 8 (6 - 10) hodín.

Pediatrická populácia
Pozri časť 4.2.

Vlastnosti u osobitných skupín pacientov

Renálna insuficiencia len nevýznamne spomaľuje vylučovanie.

V prípade závažných pečenevých ochorení je možné predpokladať oneskorený klírens plazmy a predĺžený polčas rozpadu v sére (až na 30 hodín).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po jednorazovom podaní

Najnižšia uverejnená toxická dávka intravenózne podaného metronidazolu bola 30 mg/kg telesnej hmotnosti.

Toxicita po opakovanej dávke

Po opakovanom podávaní u psov sa toxický účinok prejavil vo forme ataxie alebo tremoru. Po podávaní dlhšom ako jeden rok bolo u opíc pozorované zvýšenie hepatocelulárnej degenerácie závislé od dávky.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Metronidazol má mutagénny účinok v baktériách po nitroredukcii. Metodologicky validované výskumy nepreukázali žiadne zistenia, ktoré by poukazovali na mutagénny účinok na bunkách cicavcov *in vitro* a *in vivo*. Výskum lymfocytov u pacientov liečených metronidazolom neodhalil žiadne relevantné zistenie naznačujúce škodlivé účinky na DNA.

Sú k dispozícii výsledky, ktoré naznačujú karcinogénny účinok u potkanov a u myší. Významné bolo zvýšené množstvo pľúcnych tumorov u myší po perorálnom podávaní. Nič však nenasvedčuje tomu, že tento fakt bol zapríčinený genotoxickým mechanizmom, pretože u transgénnych myší po vysokých dávkach metronidazolu nebol pozorovaný zvýšený počet mutácií v rôznych orgánoch vrátane pľúc.

Reprodukčná toxicita

Neboli zistené žiadne teratogénne ani iné embryotoxické účinky počas výskumov na potkanoch a králikoch.

Po opakovanom podávaní metronidazolu 26 - 80 týždňov potkanom bola dystrofia semenníkov a prostaty pozorovaná len pri podávaní vysokých dávok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené balenie

3 roky.

Po prvom otvorení obalu

Všetok nepoužitý liek musí byť zlikvidovaný a nesmie sa uchovávať na neskoršie použitie.

Po nariadení podľa návodu

Z mikrobiologického hľadiska sa musia nariadené roztoky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek je dodávaný vo:

- fľašiach z polyetylénu s nízkou hustotou s obsahom 100 ml
dostupné v baleniach 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Iné opatrenia na zaobchádzanie

Len na jednorazové použitie. Po použití fľašu a všetok nepoužitý liek zlikvidujte.

Liek môže byť riedený v roztokoch na infúziu 0,9 % w/v chloridu sodného alebo 5 % w/v glukózy. Pri riedení musia byť dodržané aseptické podmienky.

Môže sa použiť len ak je roztok číry a bezfarebný alebo jemne žltkastý, a ak nie je poškodený obal ani uzáver.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

Poštovná adresa:
34209 Melsungen, Nemecko

Telefón: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0327/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/04467-ZIB

Dátum prvej registrácie: 02. jún 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. jún 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2019