

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efloran 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje 2,767 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok bez zápachu a mechanických nečistot.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metronidazol je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí v následujících indikacích:

- Anaerobní bakteriální infekce (gynekologické a břišní infekce, infekce centrálního nervového systému, bakteriémie, endokarditida, infekce kostí, kloubů, kůže a měkkých tkání, respirační infekce) vyvolané mikroorganismy *Bacteroides species*, *Clostridium species*, *Eubacterium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* a jinými anaerobními mikroby citlivými na metronidazol.
- Enterokolitida způsobená bakteriemi rodu *Clostridium difficile*.
- Profylaxe před chirurgickými výkony v oblasti gastrointestinálního traktu a na pohlavních orgánech.
- Bakteriální vaginitida.
- Eradikace bakterie *Helicobacter pylori*; v doporučené kombinaci s dalšími léčivými přípravky.
- Léčba intestinálních a extraintestinálních forem amebiázy a infekcí mikroorganismy *Giardia lamblia* a *Trichomonas vaginalis*.

Přípravek je určený pro děti, dospívající i dospělé.

Při použití metronidazolu je nutné vzít v úvahu lokální doporučení pro správné použití antimikrobiálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba anaerobních infekcí

Dospělí a dospívající:

500 mg každých 8 hodin v pomalé intravenózní infuzi. Délka trvání léčby je obvykle 7 dnů, může být prodloužena.

Děti > 8 týdnů věku do 12 let:

Obvyklá denní dávka je 20–30 mg/kg/den, buď jako

jednorázová dávka nebo rozdělená po 7,5 mg/kg každých 8 hodin. Denní dávka může být zvýšena na 40 mg/kg, v závislosti na závažnosti infekce. Délka trvání léčby je obvykle 7 dnů.

Děti < 8 týdnů věku:

15 mg/kg jako jednorázová dávka denně nebo rozdělená po 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin.

U novorozenců v gestačním věku < 40 týdnů může v průběhu prvního týdne života dojít k akumulaci metronidazolu, a proto je vhodné, aby koncentrace metronidazolu v séru byly po několika dnech léčby monitorovány.

Profylaxe před chirurgickými výkony v oblasti gastrointestinálního traktu a na pohlavních orgánech

Doba trvání antibiotické profylaxe má být krátká, většinou je omezena na pooperační období (ne déle než 24 hodin). Při indukci anestezie před chirurgickými výkony má být podána jednorázová dávka, která může být v případě dlouhotrvajícího výkonu 3krát opakována (v intervalu 6–8 hod.). Předoperační profylaxe nemá zpravidla trvat déle než 24 hodin.

Dospělí a dospívající:

500 mg v pomalé intravenózní infuzi bezprostředně před chirurgickým výkonem.

Děti < 12 let:

20–30 mg/kg jako jednorázová dávka podaná 1–2 hodiny před chirurgickým výkonem.

Novorozenci v gestačním věku < 40 týdnů:

10 mg/kg tělesné hmotnosti jako jednorázová dávka před operací.

Enterokolitida způsobená bakterií *Clostridium difficile*:

Dospělí a dospívající: 500 mg metronidazolu každých 8 hodin. V případě **toxického megakolon** je doporučená dávka 500 mg metronidazolu intravenózně každých 8 hodin po dobu 10 dnů.

Děti: 5 mg/kg každých 6–8 hodin.

Bakteriální vaginitida:

U dospělých a dospívajících 400 mg metronidazolu 2× denně po dobu 5–7 dnů nebo jednorázová dávka 2 g metronidazolu. Souběžná léčba partnera není nezbytná.

Eradikace bakterie *Helicobacter pylori*:

Dospělí a dospívající: 400–500 mg metronidazolu 2× denně po dobu 7–14 dnů v doporučené kombinaci s dalšími léčivy.

Děti: 20 mg/kg/den, nepřekročit 500 mg dvakrát denně po dobu 7–14 dnů.

Před zahájením léčby mají být vzata v úvahu oficiální doporučení.

Infekce mikroorganismy *Trichomonas*:

Dospělí a dospívající: 2 g metronidazolu jako jednorázová dávka nebo 200 mg 3× denně po dobu 7 dnů, nebo 400 mg 2× denně po dobu 5–7 dnů.

Souběžně má být léčen i partner.

Děti < 10 let: 40 mg/kg jako jednorázová dávka nebo 15–30 mg/kg/den rozdělených do 2–3 dávek po dobu 7 dnů; nepřekročit celkovou dávku 2 000 mg.

Giardiáza:

Dospělí a dospívající > 10 let: 2 000 mg jednou denně po dobu 3 dnů, nebo 400 mg třikrát denně po dobu 5 dnů, nebo 500 mg dvakrát denně po dobu 7 až 10 dnů.

Děti od 7 do 10 let: 1 000 mg jednou denně po dobu 3 dnů.

Děti od 3 do 7 let: 600 až 800 mg jednou denně po dobu 3 dnů.

Děti od 1 do 3 let: 500 mg jednou denně po dobu 3 dnů.

Alternativně vyjádřeno v mg na kg tělesné hmotnosti: 15–40 mg/kg/den rozdělených do 2–3 dávek.

Amébiáza:

Dospělí, dospívající a děti > 10 let: 400 až 800 mg 3× denně po dobu 5–10 dnů

Děti od 7 do 10 let: 200 až 400 mg 3× denně po dobu 5–10 dnů

Děti od 3 do 7 let: 100 až 200 mg 4× denně po dobu 5–10 dnů

Děti od 1 do 3 let: 100 až 200 mg 3× denně po dobu 5–10 dnů

Alternativně mohou být dávky vyjádřeny podle tělesné hmotnosti jako 35 až 50 mg/kg denně rozdělených do 3 dávek po dobu 5 až 10 dnů, nepřekročit 2 400 mg/den.

Starší populace

Farmakokinetika metronidazolu není ovlivněna věkem a úpravy dávky související s věkem nejsou nutné.

Porucha funkce ledvin

Rutinní úpravy dávkování metronidazolu se nepovažují při poruše funkce ledvin za nutné.

Žádné rutinní úpravy dávkování metronidazolu nemusí být prováděny ani u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují intermitentní peritoneální dialýzu (IPD) nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD). Nicméně snížení dávkování může být nutné, pokud jsou zjištěny nadměrné koncentrace metabolitů.

V případě závažných infekcí u pacientů podstupujících hemodialýzu s použitím membrán s vysokou retencí (např.: regenerovaná celulóza) je doporučeno podání doplňující dávky po dokončení dialýzy.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je biologický poločas v séru prodloužený a plazmatická clearance se snižuje, proto je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nutné podání nižší dávky (viz bod 5.2). U pacientů s hepatální encefalopatií je nutné snížení denní dávky na jednu třetinu podanou jednou denně (viz bod 4.4).

Způsob podání

Léčba obvykle začíná pomalou přerušovanou nebo kontinuální intravenózní infuzí.

Jakmile je to možné, má léčba pokračovat perorální formou v odpovídající dávce.

Infuze je předem připravená k použití a má být podána v pomalé intravenózní infuzi (při rychlosti asi 5 ml/min - 500 mg během 20 minut).

K infuznímu roztoku s metronidazolem nemají být přidávána žádná další léčiva. Také nesmí být podáván souběžně s jinými infuzními roztoky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné látky s podobnou chemickou strukturou (nitroimidazoly) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

První trimestr těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Metronidazol se metabolizuje především oxidací v játrech. Nemocným s těžkou poruchou funkce jater má být metronidazol podáván s opatrností, jelikož metabolizují přípravek pomalu, a proto se koncentrace metronidazolu a jeho metabolitů v krevní plazmě zvyšuje. Vysoké hladiny metronidazolu v krevní plazmě mohou zhoršovat příznaky encefalopatie. Pacientům s jaterní encefalopatií má být proto metronidazol podáván s opatrností. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr riziko/přínos při použití metronidazolu a je třeba upravit dávkování a frekvenci podávání (pro úpravu dávkování viz bod 4.2). Plazmatické hladiny metronidazolu musí být pečlivě monitorovány.

U pacientů s Cockayneovým syndromem byly při používání přípravků obsahujících metronidazol určených k systémovému podání hlášeny případy závažné hepatotoxicity/akutního jaterního selhání, včetně případů s fatálním průběhem a velmi rychlým nástupem po zahájení léčby. V této populaci se metronidazol nemá používat, pokud přínos nepřeváží riziko a pouze tehdy, jestliže není k dispozici alternativní léčba. Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí, které je nutné opakovat

i během léčby a po jejím ukončení, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálního rozmezí nebo dokud není dosaženo výchozích hodnot. Jestliže dojde během léčby ke značnému zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, má být podávání léčivého přípravku ukončeno.

Pacienty s Cockayneovým syndromem je nutno upozornit, aby jakékoli symptomy možného poškození jater oznámili neprodleně svému lékaři a přestali metronidazol používat (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

Metronidazol má být podáván s opatrností také u nemocných s poruchou funkce ledvin kvůli pomalejšímu vylučování léčivé látky a metabolitů, které vede k jejich akumulaci. Koncentrace metabolitu mohou dosáhnout až toxických hladin. U závažných stupňů poruchy funkce ledvin může být potřeba upravit dávkování (viz bod 4.2). Metronidazol je odstraňován při hemodialýze a má být podáván po dokončení procedury.

Poruchy nervového systému

V případě výskytu abnormálních neurologických symptomů během podávání metronidazolu má být bezprostředně a opakovaně přehodnocen poměr přínosů a rizik dalšího pokračování v léčbě (viz bod 4.8.). Pacienti, u kterých se objeví během intravenózního podání metronidazolu neurologické nežádoucí účinky, musí být pečlivě sledováni.

Vzhledem k riziku zhoršení příznaků má být metronidazol u pacientů s poruchou funkce periferní a centrální nervové soustavy a u pacientů s aktivním nebo chronickým závažným neurologickým onemocněním (s výjimkou abscesu mozku) podán pouze, pokud očekávané přínosy jasně převažují nad potenciálními riziky. Metronidazol má být podáván opatrně pacientům s poškozením kostní dřeně.

Pacientům s porfyrií nemá být metronidazol podáván.

Monitorování

Při dlouhotrvající léčbě metronidazolem (více než 10 dnů) mají být monitorovány jaterní funkce a krevní obraz.

Závažné kožní reakce

U metronidazolu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Většina hlášených případů SJS se objevila do 7 týdnů po zahájení léčby metronidazolem. Pacienti mají být informováni o příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt kožních reakcí. V případě příznaků SJS, TEN nebo AGEP musí být léčba okamžitě ukončena a zvážena alternativní terapie. Pokud dojde u pacienta k rozvoji závažné reakce, jako je SJS, TEN nebo AGEP, po podání metronidazolu, nesmí být u pacienta metronidazol nikdy znovu nasazen.

Alkohol

Během léčby a nejméně další 3 dny po skončení léčby metronidazolem nesmí nemocní konzumovat alkoholické nápoje, protože může dojít k reakci podobné antabusovému syndromu (viz bod 4.5.).

Intenzivní nebo prodloužená léčba metronidazolem

V průběhu prodloužené léčby musí mít lékař na paměti možnost výskytu periferní neuropatie a leukopenie. Oba nežádoucí účinky jsou obvykle reverzibilní. Režimy s vysokým dávkováním jsou spojeny s přechodnými epileptiformními záchvaty. Zvýšená opatrnost je třeba zejména u pacientů s aktivním onemocněním centrálního nervového systému kromě mozkového abscesu.

Pokud se metronidazol podává déle než 10 dní, je sledování krevního obrazu nezbytné a pacienti mají být monitorováni s ohledem na nežádoucí účinky, jako je periferní nebo centrální neuropatie (jako jsou parestzie, ataxie, závratě, záchvaty s křečemi) (viz bod 4.8).

Intenzivní nebo prodloužená léčba metronidazolem (více než 10 dní) má být prováděna pouze pod přísným odborným dohledem a za konstantního monitorování klinických a laboratorních hodnot.

Dlouhodobá léčba metronidazolem se nedoporučuje, protože údaje publikované v odborné literatuře

naznačují možné karcinogenní účinky (viz bod 5.3).

Pseudomembranózní kolitida

Těžký přetrvávající průjem, který se objevuje během léčby nebo následujících týdnů, může být způsoben pseudomembranózní kolitidou (ve většině případů způsobenou bakterií *Clostridium difficile*), viz bod 4.8. Toto střevní onemocnění vyvolané antibiotickou léčbou může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou odpovídající léčbu. Pseudomembranózní kolitida v souvislosti s léčbou antibiotiky byla zaznamenána téměř u všech antibiotik, včetně metronidazolu, a může být, co se závažnosti týče, od mírné po život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podání metronidazolu. Je nutné zahájení specifické léčby infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Pacienti mají být upozorněni, že metronidazol může ztmavit moč.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,767 mg sodíku v 1 ml roztoku, což odpovídá 0,138 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 276,7 mg sodíku v 1 lahvičce (100 ml roztoku), což odpovídá 13,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Amiodaron

Při souběžném podávání metronidazolu s amiodaronem byly hlášeny prodloužení intervalu QT a torsade de pointes. Je-li amiodaron podáván souběžně s metronidazolem je vhodné sledovat na EKG QT interval. Pacienty, kteří nejsou při léčbě hospitalizováni, je třeba upozornit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají příznaky jako závratě, palpitace nebo mdloby, které mohou být známkou výskytu torsade de pointes.

Kumarinové deriváty

Metronidazol zesiluje antikoagulační účinek warfarinu a ostatních kumarinových derivátů a zvyšuje riziko krvácení v důsledku snížené degradace v játrech, a proto má být dávka těchto léků při souběžné léčbě adekvátně snížena. Je třeba sledovat protrombinové časy.

Lithium

Plazmatické hladiny lithia mohou být zvýšeny metronidazolem. Může dojít ke zvýšení toxicity lithia a poškození ledvin. Před podáním metronidazolu má být léčba lithiem snížena nebo ukončena. U pacientů léčených lithiem je třeba sledovat plazmatickou koncentraci lithia, kreatininu a elektrolytů zatímco dostávají metronidazol.

Fenytoin a barbituráty

Fenytoin a barbituráty snižují účinnost metronidazolu; účinnost fenytoinu a barbiturátu může být přitom zvýšena.

Cyklosporin

U pacientů užívajících cyklosporin existuje riziko zvýšených hladin cyklosporinu v séru. Hladiny cyklosporinu a kreatininu v séru je třeba pečlivě sledovat, pokud je nezbytné souběžné podávání.

Busulfan

Plazmatické hladiny busulfanu mohou být metronidazolem zvýšeny, což může vést k závažné toxicitě busulfanu.

Karbamazepin

Metronidazol může potlačovat metabolismus karbamazepinu a v důsledku toho může vést ke zvýšení jeho plazmatických koncentrací.

Cimetidin

Cimetidin prodlužuje poločas eliminace metronidazolu.

Disulfiram

Souběžná léčba metronidazolem a disulfiramem se nepřipouští vzhledem k možnému rozvoji akutní psychózy. Dva týdny po skončení léčby disulfiramem nesmí být podán pacientům metronidazol.

Fluoruracil

Metronidazol inhibuje metabolismus souběžně podaného fluoruracilu, tj. plazmatická koncentrace fluoruracilu se zvyšuje. Účinnost fluoruracilu nebyla zvýšena, ale incidence nežádoucích účinků zvýšena byla.

Mofetil-mykofenolát

Látky, které mění gastrointestinální flóru (např. antibiotika) mohou snižovat perorální biologickou dostupnost přípravků s kyselinou mykofenolovou. Při souběžné léčbě s antiinfekčními léky se doporučuje pečlivé klinické i laboratorní sledování známek sníženého imunosupresivního účinku kyseliny mykofenolové.

Takrolimus

Souběžné podávání s metronidazolem může vést ke zvýšení koncentrace takrolimu v krvi. Předpokládaným mechanismem je inhibice metabolismu takrolimu v játrech pomocí CYP 3A4. Hladiny takrolimu v krvi a renální funkce musí být často kontrolovány a podle nich má být upraveno dávkování, zejména při zahájení či ukončování léčby metronidazolem u pacientů, kterým je takrolimus podáván ve stabilních dávkách.

Alkohol

Pacienti mají být poučeni, aby během léčby metronidazolem a nejméně 48 hodin poté nepožívali alkohol, protože je zde možnost disulfiramové reakce (antabusový efekt). Psychotické reakce byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali souběžně metronidazol a disulfiram.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek je kontraindikován v prvním trimestru těhotenství. Ve druhém a třetím trimestru těhotenství může být přípravek podáván pouze v případě, že prospěch léčby matky vyváží riziko pro plod.

Kojení

V průběhu léčby metronidazolem má být přerušeno kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může ovlivnit psychofyzické schopnosti, schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, zejména jestliže je používán souběžně s alkoholem. Pacient musí být na tuto skutečnost lékařem nebo lékárníkem upozorněn.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit během používání přípravku Efloran jsou tříděné do následujících skupin podle frekvence výskytu:

- velmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

U pacientů léčených metronidazolem byly nejčastěji hlášeny bolest hlavy, závrať, sucho v ústech, horečka a kandidová infekce. V průběhu léčby se mohou vyskytovat také gastrointestinální poruchy, jako nauzea, bolest břicha, kovová chuť, anorexie, zvracení, průjem a lokální reakce v místě podání. Mezi hlášené závažné nežádoucí účinky patří: křeče, změny počtu krevních buněk, závažné bulózní kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pankreatitida, encefalopatie a žloutenka.

Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, je třeba léčbu okamžitě ukončit.

Frekvence nežádoucích účinků uvedená dle jednotlivých orgánových systémů:

Infekce a infestace

- méně časté: kandidová infekce (orální a vaginální)
- není známo: pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

- velmi vzácné: agranulocytóza, přechodná neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie
- není známo: leukopenie, aplastická anemie

Poruchy imunitního systému

- vzácné: hypersenzitivní reakce (kopřivka, anafylaxe, angioedém), Herxheimerova reakce
- není známo: anafylaktický šok

Psychiatrické poruchy

- velmi vzácné: psychotické poruchy včetně zmatenosti a halucinací
- není známo: depresivní nálada

Poruchy nervového systému

- méně časté: bolest hlavy, závrať, pocit sucha v ústech
- vzácné: periferní neuropatie
- velmi vzácné: encefalopatie (zmatenost) a subakutní cerebelární syndrom (např. ataxie, dysartrie, poruchy chůze, nystagmus a třes), které se mohou vyřešit přerušením léčby
- není známo: přechodné epileptiformní záchvaty, aseptická meningitida

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky v oblasti CNS, např. křeče, dezorientace, agitovanost, ataxie a obdobné, mají pacienti okamžitě přestat lék užívat a kontaktovat svého lékaře.

Poruchy oka

- velmi vzácné: poruchy vidění, jako je diplopie a myopie, rozmazané vidění, které jsou ve většině případů přechodné
- není známo: optická neuropatie/neuritida

Poruchy ucha

- velmi vzácné: porucha sluchu/ztráta sluchu (včetně senzorineurální), tinitus

Srdeční poruchy

- vzácné: změny na elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu)

Gastrointestinální poruchy

- není známo: nauzea, bolest břicha, kovová chuť, anorexie, zvracení, průjem, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

- velmi vzácné: zvýšení hladin jaterních enzymů (AST, ALT, alkalická fosfatáza) a bilirubinu, hepatitida, žloutenka

U pacientů s Cockayneovým syndromem byly hlášeny případy závažné ireverzibilní hepatotoxicity/akutního jaterního selhání, včetně případů s fatálním průběhem a velmi rychlým nástupem po zahájení systémového podávání metronidazolu (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- velmi vzácné: kožní vyrážky, pustulózní erupce, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, svědění, zarudnutí
- není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza, fixní lékový exantém

Poruchy pohybového systému, pojivové tkáně a kostí:

- velmi vzácné: myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

- vzácné: tmavá nebo červenohnědě zabarvená moč, pálení uretry nebo vaginy

Poruchy reprodukčního systému a prsu

- vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- méně časté: vzestup tělesné teploty
- není známo: lokální iritace v místě vpichu (až tromboflebitida) po intravenózním podání

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Nadměrné dávky mohou mít za následek nauzeu, zvracení a závratě, v závažnějších případech také ataxii, parestézii a křeče.

Léčba

Neexistuje žádný specifický protijed. Léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, imidazolové deriváty
ATC kód: J01XD01

Mechanismus účinku

Metronidazol působí v několika fázích: vstupuje do bakteriální buňky, kde následuje redukce nitroskupiny metronidazolu v poloze 5 a tímto způsobem přechází na krátkodobé aktivní metabolity nebo volné radikály s inhibičním nebo letálním účinkem na bakteriální DNA a ostatní makromolekuly. Cytotoxické metabolity se potom rozkládají na netoxické a neaktivní konečné metabolity.

Farmakodynamické účinky

Metronidazol je syntetická antimikrobiální látka ze skupiny nitroimidazolů s účinkem především proti

obligátním anaerobním mikroorganismům - gramnegativním a grampozitivním bakteriím. Rovněž léčí některé parazitární infekce; má silně exprimován účinek proti trichomonádám a lamblíím.

Seznam citlivých a rezistentních organismů

Běžně citlivé druhy

Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> ° <i>Clostridium perfringens</i> °Δ <i>Fusobacterium spp.</i> ° <i>Peptoniphilus spp.</i> ° <i>Peptococcus spp.</i> ° <i>Peptostreptococcus spp.</i> ° <i>Porphyromonas spp.</i> ° <i>Prevotella spp.</i> <i>Veillonella spp.</i> °
Jiné mikroorganismy <i>Entamoeba histolytica</i> ° <i>Gardnerella vaginalis</i> ° <i>Giardia lamblia</i> ° <i>Trichomonas vaginalis</i> °
<p>° V době uveřejnění těchto tabulek nejsou k dispozici novější data. V základní literatuře, publikovaných standardních odkazech a doporučeních terapie se citlivost těchto druhů předpokládá.</p> <p>Δ Používají se pouze u pacientů alergických na penicilin.</p>

Druhy, u nichž může být získaná rezistence problém

Gramnegativní aerobní mikroorganismy
<i>Helicobacter pylori</i>
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
Všechny obligátní aerobní mikroorganismy
Grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i>
Gramnegativní mikroorganismy
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus spp.</i>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace v krevním séru po intravenózním a perorálním podání jsou podobné. Jeho biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 90 až 100 %. Poločas eliminace metronidazolu je 8 hodin.

Distribuce

Metronidazol prochází dobře do všech tkání, orgánů a tělesných tekutin, jelikož má veliký objem distribuce dosahující 80 % tělesné hmotnosti. Po 4 až 6 hodinách činí koncentrace metronidazolu ve tkáních a tekutinách 80 až 90 % koncentrace v krevním séru.

Na plasmatické bílkoviny se váže velice malým podílem, do 20 %.

Biotransformace

Metronidazol se metabolizuje hlavně v játrech. Zde se vytvářejí převážně oxidační metabolity, které jsou vylučovány jako konjugáty s kyselinou glukuronovou (glukuronidy) většinou močí. Presystémový metabolismus této látky je zanedbatelný. U nemocných s onemocněním jater je metabolismus zpomalen. U nemocných s renálním selháním se metabolity mohou kumulovat.

Eliminace

Nezměněný metronidazol je převážně vylučován močí. Metabolity vzniklé během jeho metabolismu v játrech jsou vylučovány také močí jako glukuronidy.

6 až 15 % podané dávky se vylučuje stolicí.

Metronidazol a jeho metabolity se rychle vylučují hemodialýzou.

Metronidazol není účinný na aerobní bakterie včetně mikroaerofilně rostoucích streptokoků a na aktinomycety.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie ukázaly nízkou akutní toxicitu metronidazolu u laboratorních zvířat. Po perorálním podání této látky dosáhly hodnoty LD₅₀ u myši a potkanů více než 3000 mg/kg tělesné hmotnosti. Po intravenózním podání byly hodnoty LD₅₀ větší než 100 mg/kg tělesné hmotnosti u myši a větší než 250 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů.

Toxikologické studie po dlouhodobém podávání ukázaly, že existují rozdíly mezi různými druhy laboratorních zvířat. Bylo uvedeno, že cílovým místem toxického působení je gastrointestinální trakt a nervová soustava.

Metronidazol vyvolává reverzibilní inhibici spermatogeneze, avšak nemá žádný teratogenní ani fetotoxický účinek.

Metronidazol vykazoval v několika *in vitro* studiích mutagenní aktivitu. Ve studiích prováděných na savčích buňkách *in vitro* a na hlodavcích *in vivo* nebyly zjištěny dostatečné důkazy o mutagenním účinku metronidazolu, přičemž některé studie uváděly mutagenní účinky a jiné byly negativní. V souladu s literaturou byly udávány druhové rozdíly, pokud šlo o karcinogenitu metronidazolu. Předpokládá se, že mutagenní účinek metronidazolu vyplývá z vytváření aktivního metabolitu, který interaguje s DNA.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu, chlorid sodný, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

K infuznímu roztoku s metronidazolem nemají být přidávána žádná další léčiva. Také nesmí být podáván souběžně s jinými infuzními roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z bezbarvého skla třídy I, opatřená pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem, vnějším krytem z plastické hmoty), krabička.

Velikost balení: 100 ml infuzního roztoku

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Intravenózní podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/828/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2025