

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu.

Sto (100) ml infuzního roztoku obsahuje 500 mg metronidazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,135 mmol (odpovídá 3,10 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý bezbarvý nebo mírně nažloutlý vodný roztok bez viditelných částic.

pH je 4,50 – 6,00.

Osmolarita 270 – 320 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metronidazol je indikován k léčbě následujících infekcí způsobených mikroorganismy citlivými na metronidazol:

- infekce způsobené anaerobními bakteriemi (např. jaterní abscesy, abdominální abscesy, peritonitida, biliární infekce, infekce související s porodem a gynekologické infekce apod.),
- profylaxe pooperačních infekcí vyvolaných anaerobními bakteriemi po gastrointestinálních operacích,
- závažné střevní nebo jaterní amébové infekce.

U smíšených infekcí s účastí aerobních a anaerobních mikroorganismů se má přípravek Metronidazole VIOSER použít společně s vhodnou antibiotickou léčbou aerobní infekce.

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba infekcí způsobených anaerobními bakteriemi:

Dospělí: Úvodní nasycovací dávka je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin, obvykle po dobu 7-10 dní.

(Stejná dávka může být podána perorálně, pokud je pacient schopen užívat perorální léčbu).

Profylaxe pooperačních infekcí:

Léčba má být krátkodobá a obvykle se má omezit na 24 hodin perioperačního období a nikdy nemá být delší než 48 hodin.

Dospělí: Dávka je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná infuzí během 30-60 minut. Infuze se má dokončit 1 hodinu před operací. Pooperační dávka je 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti opakovaně každých 8 hodin.

Amébové infekce

Dospělí, dospívající a děti ve věku >10 let: 500 mg až 750 mg třikrát (3x) denně po dobu 5-10 dní.

Děti ve věku 7-10 let: 200 mg až 400 mg třikrát (3x) denně po dobu 5-10 dní.

Děti ve věku 3-7 let: 100 mg až 200 mg čtyřikrát (4x) denně po dobu 5-10 dní.

Děti ve věku 1-3 roky: 100 mg až 200 mg třikrát (3x) denně po dobu 5-10 dní.

Podávání metronidazolu nevylučuje nutnost drenáže jaterního amébového abscesu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není potřeba žádná úprava dávky, viz bod 5.2.

U pacientů podstupujících hemodialýzu má být konvenční dávka metronidazolu naplánována po hemodialýze ve dnech provádění hemodialýzy s cílem kompenzovat eliminaci metronidazolu během dialýzy.

Pacienti s poruchou funkce jater

Biologický poločas v séru je prodloužený a plazmatická clearance se snižuje u těžké poruchy funkce jater a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater budou nutné nižší dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Metronidazole VIOSER se podává pomalou intravenózní infuzí.

Parenterální podání metronidazolu je omezeno pouze na pacienty, kteří nejsou schopni užívat perorální léčbu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné imidazolové deriváty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metronidazol se má podávat s opatrností u pacientů s anamnézou hematologických dyskrazií. U těchto pacientů se má monitorovat počet leukocytů.

V případě závažných hypersenzitivních reakcí (např. anafylaktický šok, viz též bod 4.8) se musí léčba přípravkem Metronidazole VIOSER okamžitě přerušit a musí být zahájena standardní neodkladná léčba kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky.

Délka léčby metronidazolem nebo léky obsahujícími jiné nitroimidazoly nemá překročit 10 dní. Pouze ve specifických vybraných případech a pokud je to nezbytně nutné, lze léčebnou dobu prodloužit, a to za doprovodu vhodného klinického a laboratorního sledování. Opakovaná léčba se má co nejvíce omezit, a to pouze na specifické vybrané případy. Tato omezení se musí přísně dodržovat, protože nelze bezpečně vyloučit možnost mutagenního účinku metronidazolu a protože v pokusech na zvířatech byl zaznamenán zvýšený výskyt některých nádorů.

Pokud je nutná dlouhodobá léčba metronidazolem, je třeba pravidelně opakovat hematologické testy se zvláštním zřetelem na počet leukocytů. Pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků, jako je periferní neuropatie, parestezie, ataxie, závratě a epileptické křeče.

Hepatotoxicita u pacientů s Cockayneovým syndromem

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 důsledkem a velmi rychlým nástupem po zahájení léčby. V této populaci se metronidazol nemá používat, pokud přínos nepřeváží riziko a není-li k dispozici alternativní léčba. Před zahájením léčby je nutné provést testy jaterních funkcí, které je nutno 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 aby přestali metronidazol používat (viz bod 4.8).

Vzhledem k riziku zhoršení se má metronidazol podávat s opatrností pacientům s aktivním nebo chronickým závažným onemocněním periferního a centrálního nervového systému a pouze tehdy, pokud jeho očekávaný přínos jasně převažuje nad potenciálními riziky.

Těžký přetrvávající průjem, který se objeví během léčby nebo v následujících týdnech, 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 vhodnou léčbu. Nesmí se podávat antiperistaltické léčivé přípravky.

Metronidazol je u starších osob dobře snášen. Vzhledem k jedné farmakokinetické studii se však doporučuje opatrnost při podávání vysokých dávek starším osobám.

Během léčby metronidazolem může dojít k ztmavnutí moči (v důsledku metabolitu metronidazolu).

Metronidazol se musí podávat s opatrností pacientům s jaterní encefalopatií.

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou se má dávka snížit na polovinu obvyklé dávky kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Tento léčivý přípravek obsahuje 310 mg (odpovídá 13,5 mmol) sodíku ve 100 ml roztoku, což odpovídá 15,5 % 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

Perorální antikoagulancia (warfarinového typu)

Zesílení antikoagulačního účinku a zvýšené riziko krvácení v důsledku sníženého jaterního metabolismu. V případě současného podávání je třeba častěji sledovat protrombinový čas a během léčby metronidazolem upravit antikoagulační terapii.

Lithium

Metronidazol může zvýšit plazmatické hladiny lithia. U pacientů léčených lithiem je třeba během léčby metronidazolem sledovat plazmatickou koncentraci lithia, kreatininu a elektrolytů.

Cyklosporin

Existuje riziko zvýšení sérových hladin cyklosporinu. Pokud je současné podávání nutné, je třeba pečlivě sledovat sérové hladiny cyklosporinu a kreatininu.

Fenobarbital a fenytoin

Fenobarbital a fenytoin urychlují metabolismus metronidazolu, což vede ke snížení plazmatických koncentrací metronidazolu. Metronidazol může snížit celkovou clearance fenytoinu, což má za následek delší eliminační poločas fenytoinu.

Cimetidin

Cimetidin inhibuje metabolismus metronidazolu, což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací metronidazolu.

5-fluoruracil

Současné podávání metronidazolu s 5-fluoruracilem vede ke snížené clearance 5-fluoruracilu, což má za následek zvýšenou toxicitu.

Alkohol

Současné užívání s alkoholem může způsobit reakce podobné disulfiramu, jako je zrudnutí, zvracení, tachykardie. Současnému užívání metronidazolu a alkoholických nápojů nebo léčivých přípravků obsahujících alkohol je třeba se vyhnout.

Disulfiram

U pacientů byly po současném podávání metronidazolu a disulfiramu hlášeny psychotické reakce. Je třeba se vyhnout kombinaci obou látek.

Amiodaron

Při současném podávání metronidazolu a amiodaronu bylo hlášeno prodloužení QT intervalu a *torsade de pointes*. Pokud se amiodaron používá v kombinaci s metronidazolem, může být vhodné sledovat QT interval na EKG. Pacientům léčeným ambulantně je třeba doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky, které by mohly naznačovat výskyt *torsade de pointes*, jako jsou závratě, palpitace nebo synkopa.

Busulfan

Současné podávání s metronidazolem může významně zvýšit plazmatické koncentrace busulfanu. Mechanismus interakce nebyl popsán. Vzhledem k možnému riziku závažné toxicity a mortality spojené se zvýšenými plazmatickými hladinami busulfanu je třeba se současnému podávání s metronidazolem vyhnout.

Karbamazepin

Metronidazol může inhibovat metabolismus karbamazepinu a v důsledku toho zvyšovat jeho plazmatické koncentrace.

Kontraceptiva

Některá antibiotika mohou ve výjimečných případech snižovat účinek antikoncepčních pilulek tím, že narušují bakteriální hydrolýzu steroidních konjugátů ve střevě, a tím snižují zpětnou absorpci nekonjugovaného steroidu. Proto se snižují plazmatické hladiny aktivního steroidu. Tato neobvyklá interakce se může vyskytnout u žen s vysokým vylučováním steroidních konjugátů žlučí. Existují kazuistiky selhání perorální antikoncepce ve spojení s různými antibiotiky, např. ampicilem, amoxicilem, tetracykliny a také metronidazolem.

Mofetil-mykofenolát

Látky, které ovlivňují gastrointestinální flóru (např. antibiotika), mohou snižovat perorální biologickou dostupnost přípravků s kyselinou mykofenolovou. Během současné léčby antiinfekčními látkami se doporučuje pečlivé klinické a laboratorní sledování s ohledem na snížený imunosupresivní účinek kyseliny mykofenolové.

Takrolimus

Současné podávání s metronidazolem může zvýšit koncentraci takrolimu v krvi. Předpokládaným mechanismem je inhibice metabolismu takrolimu v játrech prostřednictvím CYP 3A4. Hladiny takrolimu v krvi a funkce ledvin se mají často kontrolovat a dávkování se má odpovídajícím způsobem upravit, zejména po zahájení nebo ukončení léčby metronidazolem u pacientů, kteří jsou stabilizováni na svém režimu s takrolimem.

Interference s laboratorními testy

Metronidazol interferuje s enzymaticko-spektrofotometrickým stanovením aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), laktátdehydrogenázy (LDH), triacylglycerolů a

glukózohexokinázy, což vede ke sníženým hodnotám (možná až k nule). Metronidazol má vysokou absorpaci při vlnové délce, při které se stanovuje nikotinamid-adenin dinukleotid (NADH). Proto mohou být zvýšené koncentrace jaterních enzymů maskovány metronidazolem při měření metodami kontinuálního toku založenými na snížení cílového parametru redukováného NADH. Byly hlášeny neobvykle nízké koncentrace jaterních enzymů, včetně nulových hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Metronidazol prochází placentou a rychle se dostává do fetálního oběhu.

Údaje o podávání metronidazolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3).

Přípravek Metronidazole VIOSER se nedoporučuje podávat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Viz také „Kontraceptiva“ v bodě 4.5. Během prvního trimestru se může přípravek Metronidazole VIOSER použít k léčbě závažných život ohrožujících infekcí pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa. Během druhého a třetího trimestru lze přípravek Metronidazole VIOSER použít také k léčbě jiných infekcí, pokud očekávaný přínos jasně převažuje nad možným rizikem.

Kojení

Metronidazol/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné.

Kojení má být během léčby přípravkem Metronidazole VIOSER přerušeno. Také po ukončení léčby metronidazolem nemá být kojení obnoveno dříve než za další 2–3 dny kvůli prodlouženému poločasu metronidazolu.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují potenciální negativní vliv metronidazolu na mužský reprodukční systém pouze v případě podání vysokých dávek výrazně překračujících maximální doporučenou dávku pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni na možnost vzniku zmatenosti, závratí, halucinací, záchvatů křečí nebo dočasných očních poruch a má jim být doporučeno, aby v případě výskytu těchto příznaků neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje. Je třeba vzít v úvahu možné interakce s disulfiramem a/nebo alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou spojeny především s dlouhodobým užíváním nebo vysokými dávkami. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky patří nauzea, abnormální chuťové vjemy a riziko neuropatie v případě dlouhodobé léčby.

V následujícím seznamu je k určení frekvence nežádoucích účinků použito následujících pojmů:

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

Infekce a infestace

Časté: superinfekce kmeny *Candida* (např. genitální infekce)

Vzácné: pseudomembranózní kolitida, která se může objevit během léčby nebo po ní a projevuje se těžkým přetrvávajícím průjmem

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: granulocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie a trombocytopenie

Není známo: leukopenie, aplastická anémie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce: anafylaxe až anafylaktický šok. Závažné kožní reakce, viz níže „*Poruchy kůže a podkožní tkáně*“. Tyto závažné reakce vyžadují okamžitý terapeutický zásah. Viz bod 4.4.

Není známo: mírné až středně závažné hypersenzitivní reakce, např. kožní reakce (viz níže „*Poruchy kůže a podkožní tkáně*“), angioedém, horečka

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: psychotické poruchy včetně zmatenosti, halucinací

Není známo: deprese

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: bolest hlavy, záchvaty křečí, závrať, vertigo, ataxie, letargie, dysartrie, záchvaty křečí.

Během podávání vysokých dávek byla pozorována encefalopatie. V případě výskytu příznaků centrálního nervového systému je třeba léčbu okamžitě ukončit.

Není známo: somnolence nebo nespavost, myoklonus, záchvaty, periferní senzorická neuropatie, aseptická meningitida

Pokud se objeví záchvaty nebo příznaky periferní neuropatie či encefalopatie, je třeba okamžitě informovat ošetřujícího lékaře. Viz bod 4.4.

Poruchy oka

Velmi vzácné: přechodné poruchy vidění, jako je diplopie, myopie

Není známo: okulygická krize, optická neuropatie/neuritida

Srdeční poruchy

Vzácné: změny na EKG, jako je zploštění vlny T

Gastrointestinální poruchy

Není známo: bolest v epigastriu, nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, glositida, zánět sliznice ústní dutiny, kovová chuť v ústech, poruchy chuti, nechutenství, sucho v ústech, v extrémních případech reverzibilní pankreatitida, říhání s hořkou chutí, povlak na jazyku
dysfagie (způsobená účinky metronidazolu na centrální nervový systém)

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: reverzibilní, abnormální funkce jater a cholestatická hepatitida

Není známo: u pacientů s Cockayneovým syndromem byly hlášeny případy těžké ireverzibilní hepatotoxicity/akutního selhání jater, včetně případů s fatálními následky s velmi rychlým nástupem po zahájení systémového užívání metronidazolu (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: alergické kožní reakce, např. svědění, kopřivka
Stevensův-Johnsonův syndrom

Není známo: toxická epidermální nekrolýza

Dvě poslední reakce vyžadují okamžitý terapeutický zásah.

Není známo: multiformní erytém (*erythema multiforme*)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: artralgie, myalgie

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: tmavé zbarvení moče (způsobené metabolity metronidazolu)

Není známo: dysurie, cystitida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: iritace žíly (až tromboflebitida) po intravenózním podání, stavy slabosti, horečka

Pediatrická populace

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou stejné 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Byly hlášeny jednorázové perorální dávky metronidazolu až do 12 g u pokusů o sebevraždu a náhodného předávkování. Příznaky se omezovaly na zvracení, ataxii a mírnou dezorientaci.

Pro léčbu předávkování metronidazolem neexistuje specifické antidotum. V případech podezření na masivní předávkování je třeba zahájit symptomatickou a podpůrnou léčbu. V případě potřeby lze metronidazol účinně eliminovat hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Metronidazol sám o sobě je neúčinný. Je to stabilní sloučenina schopná proniknout do mikroorganismů. Za anaerobních podmínek se z metronidazolu působením mikrobiální pyruvát-ferredoxin-oxidoreduktázy tvoří nitrosoradikály působící na DNA, přičemž dochází k oxidaci ferredoxinu a flavodoxinu. Nitrosoradikály tvoří adukty s páry bází DNA, což vede k přerušení řetězce DNA a následně k buněčné smrti.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost metronidazolu závisí hlavně na kvocientu maximální sérové koncentrace ($C_{\max}$) a na minimální inhibiční koncentraci (MIC) pro příslušný mikroorganismus.

Hraniční hodnoty

Pro testování metronidazolu platí obvyklé řady ředění. Byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace pro rozlišení citlivých a rezistentních mikroorganismů:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) hraniční hodnoty oddělující citlivé (S - susceptible) od rezistentních (R - resistant) mikroorganismů jsou následující:

S: ≤ 4 mg/l R: > 4 mg/l

Rozsah antimikrobiální účinnosti

- Obecně citlivé druhy (procentní citlivost vyšší než 90 %):
Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*
- Rezistentní druhy (citlivost přibližně 50 %):
Propionibacterium, *Actinomyces*, *Mobiluncus*
- Druhy, které nejsou vždy citlivé (procentuální citlivost je proměnlivá. Citlivost nelze stanovit bez antibiogramu.):
Bifidobacterium, *Eubacterium*
- Antiparazitický účinek:
Entamoeba histolytica, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Metronidazol se dlouhodobě používá k léčbě trichomonádových infekcí urogenitálního traktu, amébiózy a giardiózy. Metronidazol je také účinný proti obligatorně anaerobním bakteriím, přičemž minimální inhibiční koncentrace a minimální baktericidní koncentrace jsou si velmi blízké, což vede k rychlému terapeutickému účinku. Metronidazol je neúčinný proti aerobním mikroorganismům.

Klinické zkušenosti ukázaly, že metronidazol je dobře snášen. Jeho plazmatické a tkáňové koncentrace jsou mnohem vyšší než koncentrace potřebné pro úspěšnou antimikrobiální léčbu. Metronidazol navíc prochází hematoencefalickou bariérou a jeho terapeutické koncentrace ve většině tělních tekutin (např. sliny, žluč, moč, plodová voda, mléko a hnis v abscesech) jsou obzvláště vysoké.

Mechanismus rezistence na metronidazol

Mechanismus rezistence na metronidazol je chápán stále pouze částečně.

U *H. pylori* je rezistence na metronidazol způsobena mutacemi genu, který kóduje NADPH nitroreduktázu. Tyto mutace vedou k výměně aminokyselin, čímž se enzym stává neaktivním. Tím nedochází k aktivaci metronidazolu na aktivní nitroso radikál.

Kmeny *Bacteroides*, které jsou rezistentní na metronidazol, obsahují geny kódující nitroimidazolové reduktázy, které přeměňují nitroimidazoly na aminoimidazoly. Tvorba antibakteriálně účinných nitroso radikálů je proto inhibována.

Existuje plná zkřížená rezistence mezi metronidazolem a dalšími deriváty nitroimidazolu (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Prevalence získané rezistence u jednotlivých druhů se může lišit v závislosti na regionu a čase. Proto zejména pro adekvátní léčbu závažných infekcí mají být k dispozici specifické místní informace týkající se rezistence. Pokud existují pochybnosti o účinnosti metronidazolu vzhledem k místní situaci rezistence, je třeba vyhledat odbornou pomoc. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je nutná mikrobiologická diagnostika včetně stanovení druhu mikroorganismu a jeho citlivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázové intravenózní infuzi 500 mg metronidazolu je průměrná plazmatická koncentrace po 20 minutách 18 µg/ml.

Infuze metronidazolu každých 8 hodin vede k průměrné plazmatické koncentraci 18 µg/ml.

Infuze metronidazolu každých 12 hodin vede k průměrné plazmatické koncentraci 13 µg/ml.

Distribuce

Difuze je rychlá a významná v plicích, ledvinách, játrech, kůži, žluči, slinách, tělních tekutinách a vaginální tekutině.

Metronidazol prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

Vazba na plazmatické bílkoviny je menší než 10 %.

Biotransformace

Metronidazol se metabolizuje na dva metabolity, které mají 10 až 30 % antibakteriální aktivity původní látky.

Eliminace

Eliminační poločas je 8–10 hodin.

Asi 60–80 % metronidazolu se vylučuje močí, z toho asi 20 % v nezměněné formě. Způsobuje změnu barvy moči na červenou nebo hnědou.

Malé množství metronidazolu (6–15 %) se vylučuje stolicí.

Metronidazol se rychle odstraňuje během hemodialýzy, poločas se zkracuje na 2,5 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bylo prokázáno, že metronidazol je mutagenní u bakterií *in vitro*.

V testech *in vivo* metronidazol neprodukoval mikrojádra v polychromatických erythrocytech kostní dřeně u myší, kterým byl intraperitoneálně nebo perorálně aplikován metronidazol v dávkách až 1 500, resp. 2 000 mg/kg. Při těchto dávkách nebyly pozorovány žádné zjevné známky klinické toxicity.

V kultivovaných lidských lymfocytech periferní krve metronidazol neindukoval chromozomální abnormality ani při nejvyšších testovaných koncentracích 10 mM, s metabolickou aktivací nebo bez ní.

Karcinogenní potenciál perorálního metronidazolu byl studován na potkanech, myších a křečcích. Tyto studie ukázaly, že perorálně podávaný metronidazol zvyšuje výskyt plicních nádorů u myší a dalších nádorů, včetně nádorů jater, u potkanů. Naproti tomu tato zjištění nebyla potvrzena ve dvou studiích karcinogenity u křečků během jejich života. Jedna studie prokázala významné zvýšení výskytu kožních nádorů vyvolaných UV zářením u bezsrstých myší léčených metronidazolem intraperitoneálně (15 mikrogramů/g tělesné hmotnosti denně po dobu 28 týdnů).

Reprodukční toxicita

Ve studiích na potkanech a králících nebyly pozorovány žádné teratogenní ani jiné embryotoxické účinky.

Po opakovaném podávání metronidazolu potkanům po dobu 26–80 týdnů byla testikulární a prostatická dystrofie pozorována pouze při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (pro úpravu pH)

Monohydrát kyseliny citronové (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nádobka je vyrobena z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) bez přidaných látek. Nádobka je tvarována, naplněna a utěsněna v jednom nepřetržitém integrovaném pracovním cyklu s použitím technologie fouknutí-plnění-utěsnění (blow-fill-seal). Na vnější straně hlavy nádobky je pryžový disk, upevněný polyethylenovým víčkem. Víčko je navrženo jako dvouportové, s jedním portem pro přidávání léků a jedním portem pro infuzní hadičku.

1 balení obsahuje 1 nebo 10 nádobek.

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý obsah zlikvidujte. Použijte pouze čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý roztok v nepoškozeném obalu s nepoškozeným uzávěrem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala – Larisa
Taxiarches
421 00 Trikala
Řecko
tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/605/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 6. 2026