

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

100 ml infúzneho roztoku obsahuje 500 mg metronidazolu.

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu.

Pomocné látka so známym účinkom: tento liek obsahuje 13,51 mmol (alebo 310,58 mg) sodíka na 100 ml.

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 0,14 mmol (3,11 mg) sodíka. Je to potrebné vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, takmer bezfarebný až bledožltý roztok, bez viditeľných častíc.

pH: 4,5–6,0

Osmolalita: 270–310 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzny roztok je indikovaný dospelým a deťom na profylaxiu a liečbu infekcií, pri ktorých bolo určené alebo je podozrenie, že sú spôsobené anaeróbnymi mikroorganizmami citlivými na metronidazol (pozri časti 4.4 a 5.1).

- Profylaxia pooperačných infekcií, u ktorých sa predpokladajú anaeróbne baktérie ako kauzálny patogén (gynekologické a intraabdominálne operácie).
- Liečba peritonitídy, mozgového abscesu, nekrotizujúcej pneumónie, osteomyelitídy, puerperálnej sepsy, panvového abscesu, a pooperačných infekcií rany, z ktorej boli izolované patogénne anaeróbne mikroorganizmy.

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytla v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií.

Pri zmiešaných aeróbných a anaeróbných infekciách sa musia spolu s liekom Metronidazole Noridem použiť vhodné antibiotiká na liečbu aeróbnej infekcie.

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

- Závažná črevná a pečenná amébiáza

Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania o správnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Má sa dodržať nasledovné usmernenie o dávkovaní:

Dospelí a dospelievajúci:

Amébiáza

1,50 g na deň (500 mg trikrát denne, intravenózne infúzie)

Pri pečenej amébiáze v štádiu abscesu sa musí absces odstrániť súbežne s liečbou metronidazolom.

Dĺžka trvania liečby: 5–10 dní

Liečba anaeróbných infekcií

500 mg (100 ml) každých 8 hodín. Alternatívne sa môže podávať 1000 – 1500 mg denne ako jednorazová dávka.

Dĺžka trvania liečby závisí od účinku liečby. Vo väčšine prípadov postačuje liečba v trvaní 7 dní. Ak je to klinicky indikované, liečba môže pokračovať ďalej, avšak trvanie liečby zvyčajne nemá presiahnuť 10 dní. (Pozri tiež časť 4.4.)

Profylaxia pooperačných infekcií spôsobených anaeróbnymi baktériami

500 mg, pričom podanie dávky sa má dokončiť približne jednu hodinu pred operáciou. Dávka sa opakuje po 8 a 16 hodinách.

Starší pacienti:

U starších pacientov sa odporúča postupovať s opatrnosťou, najmä pri vysokých dávkach, aj keď sú k dispozícii iba obmedzené údaje o úprave dávky.

Pediatrická populácia:

Amébiáza

35 až 50 mg/kg/deň intravenózne, rozdelených do 3 dávok počas 5 až 10 dní. Nesmie sa prekročiť maximum 2400 mg/deň.

Pri pečenej amébiáze v štádiu abscesu sa musí absces odstrániť súbežne s liečbou metronidazolom.

Liečba anaeróbných infekcií

- Deti vo veku > 8 týždňov až 12 rokov:

Zvyčajná denná dávka je 20 - 30 mg na kg telesnej hmotnosti na deň v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach 7,5 mg na kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín. V závislosti od závažnosti infekcie je možné dennú dávku zvýšiť na 40 mg na kg telesnej hmotnosti.

- Novorodenci a deti vo veku < 8 týždňov:

15 mg na kg telesnej hmotnosti denne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach 7,5 mg na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín.

- U novorodencov s gestačným vekom < 40 týždňov môže dochádzať v priebehu prvého týždňa života ku kumulácii metronidazolu, preto sa koncentrácie metronidazolu v sére majú kontrolovať po niekoľkých dňoch liečby.

Dĺžka trvania liečby je spravidla 7 dní.

Profylaxia pooperačných infekcií vyvolaných anaeróbnymi baktériami

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č. 2017/05417-REG

- 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

V tejto populácii sú dostupné iba obmedzené údaje. Tieto údaje neindikujú potrebu zníženia dávky (pozri časť 5.2).

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

Rutinná úprava dávky u pacientov so zlyhaním obličiek podstupujúcich intermitentnú peritoneálnu dialýzu (IPD) alebo kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) nie je potrebná.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže je u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene počas metronidazolu v sére predĺžený a klírens plazmy oneskorený, pacientom so závažným ochorením pečene sa musia podávať nižšie dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov s hepatálnou encefalopatiou sa má denná dávka znížiť na jednu tretinu a môže sa podať jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Obsah jednej fľaše sa má podávať intravenózne pomalou infúziou, t.j. najviac 100 ml nie kratšie ako 20 minút, ale zvyčajne dlhšie ako hodinu.

Súbežne predpísané antibiotiká sa majú 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

Pravidelné klinické a laboratórne vyšetrenia (vrátane celkového krvného obrazu) sa odporúčajú v prípadoch liečby vysokými dávkami alebo dlhodobou liečbou, v prípade predchádzajúcej krvnej dyskrázie, v prípade závažnej infekcie a ťažkej hepatálnej insuficiencie.

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

Metronidazol sa metabolizuje hlavne hepatálnou oxidáciou. Podstatné zníženie klírensu metronidazolu sa môže vyskytnúť v prítomnosti pokročilej hepatálnej insuficiencie. Významná kumulácia sa môže vyskytnúť u pacientov s hepatálnou encefalopatiou a výsledné vysoké koncentrácie metronidazolu v plazme môžu prispieť k symptómom encefalopatie. Metronidazol sa má preto podávať s opatrnosťou pacientom s hepatálnou encefalopatiou (pozri časť 4.2).

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 jasne prevýši možné riziká.

U pacientov liečených metronidazolom boli hlásené záchvaty krčvov, myoklonická a periférna neuropatia, ktorá je charakterizovaná najmä zníženou citlivosťou alebo parestéziou v končatinách.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č. 2017/05417-REG

Výskyt abnormálnych neurologických prejavov vyžaduje okamžité prehodnotenie pomeru prínosu/rizika pokračovania liečby (pozri časť 4.8).

V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií (napr. anafylaktický šok; pozri tiež časť 4.8) sa musí liečba liekom Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzny roztok ihneď ukončiť a musí sa začať príslušná pohotovostná liečba kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

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

Dĺžka trvania 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 sa musia striktne dodržiavať, pretože nemožno s určitosťou vylúčiť možnosť metronidazolom navodenej mutagénnej aktivity a taktiež z dôvodu, že v experimentoch na zvieratách bol zaznamenaný nárast výskytu niektorých nádorov.

Dlhodobá liečba metronidazolom sa môže spájať s útlmom kostnej drene, ktorý vedie k zhoršeniu haematopoézy. Pre prejavy, pozri časť 4.8. Počty krvných buniek sa majú počas dlhodobej liečby starostlivo sledovať.

Tento liek obsahuje 310,58 mg sodíka na 100 ml, čo zodpovedá 15,5% maximálnej dennej odporúčanej dávky Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) 2 g pre dospelých.

Vplyv na laboratórne testy

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

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

Pacienti majú byť upozornení, že metronidazol môže stmaviť moč.

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 s Cockayenovým syndrómom. V tejto populácii sa má preto metronidazol použiť po starostlivom posúdení prínosu a rizika a iba v prípade, ak nie je dostupná alternatívna liečba. Pred začiatkom liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonať testy funkcie pečene, až kým nebude funkcia pečene v normálnom rozsahu alebo kým nebudú dosiahnuté východiskové hodnoty. Ak budú počas liečby výsledky testov funkcie pečene výrazne zvýšené, liečba sa má ukončiť.

Pacienti s Cockayenovým syndrómom musia byť poučení o tom, že akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene musia okamžite nahlásiť svojmu lekárovi a musia prestať užívať metronidazol.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní metronidazolu a amiodarónu bolo hlásené predĺženie QT intervalu a torsade de pointes. Preto je vhodné monitorovať QT interval na EKG pri podávaní amiodarónu v kombinácií s metronidazolom. Pacienti liečení ambulantne majú byť poučení, aby vyhľadali lekára, ak sa u nich vyskytnú symptómy naznačujúce torsade de pointes ako sú závraty, palpitácie 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 sa má vyhnúť 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.

Kontraktíva

Niektoré antibiotiká môžu v niektorých výnimočných prípadoch znížiť účinok antikoncepčných tabliet zásahom do bakteriálnej hydrolýzy 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 vysokým vylučovaním steroidných konjugátov žlčou. Zlyhanie perorálnych kontraktív bolo hlásené v spojitosti s rôznymi antibiotikami, napr. ampicilínom, amoxicilínom, tetracyklínmi a tiež metronidazolom.

Deriváty kumarínu

Súbežná liečba metronidazolom môže zosilňovať 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. Má sa vyhnúť kombinácii oboch liečiv.

Fluóruracil

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

Lítium

Ak sa metronidazol podáva súbežne s lítiovými soľami, je potrebná opatrnosť, pretože počas liečby metronidazolom boli pozorované zvýšené koncentrácie lítia v sére. Liečba lítium sa má znížiť alebo

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č. 2017/05417-REG

ukončiť pred podávaním metronidazolu. U pacientov liečených lítiom sa počas podávania metronidazolu majú sledovať plazmatické koncentrácie lítia, kreatinínu a elektrolytov.

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 monitorovanie 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 krvi. Predpokladaný 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 majú stabilizovaný režim liečby takrolimom.

Iné formy interakcií

Alkohol

Počas liečby metronidazolom je potrebné vyhýbať sa požívaniu alkoholických nápojov, pretože sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie 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 štúdiách na zvieratách metronidazol nevyvolával teratogénne účinky (pozri časť 5.3).

V prvom trimestri, sa môže Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzny roztok použiť len na liečbu závažných život ohrozujúcich infekcií v prípade, že neexistuje bezpečnejšia alternatíva. V druhom a treťom trimestri sa Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzny roztok môže použiť aj na liečbu iných infekcií, ak jeho očakávaný prínos jasne prevýši všetky možné riziká.

Dojčenie

Keďže metronidazol sa vylučuje do materského mlieka, dojčenie sa má počas liečby prerušiť. Taktiež po skončení liečby metronidazolom nemá dojčenie začať skôr ako o ďalšie 2 - 3 dni kvôli predĺženému 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

Napriek tomu, že podmienky podávania metronidazolu nie sú zlúčiteľné s vedením vozidiel a obsluhou strojov, pacienti majú byť upozornení na možné riziko závratu, zmätenosti, halucinácií, krčv alebo porúch zraku a poučení, aby v prípade výskytu týchto ťažkostí neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č. 2017/05417-REG

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.

V nasledovnom zozname sú na popis frekvencií nežiaducich účinkov použité tieto výrazy:

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Superinfekcie vyvolané kandidou (napr. genitálne infekcie)	Pseudomembranózna kolitída, ktorá sa môže objaviť v priebehu alebo po ukončení liečby, prejavujúca sa ako závažná pretrvávajúca hnačka. Pre podrobnosti o pohotovostnej liečbe, pozri časť 4.4		
Poruchy krvi a lymfatického systému			Granulocytopénia, agranulocytóza, trombocytopénia, pancytopénia. Pozri časť 4.4	Leukopénia, aplastická anémia
Poruchy imunitného systému		Závažné akútne systémové reakcie z precitlivenosti: anafylaxia až anafylaktický šok (pozri časť 4.4)		Mierne až stredne závažné reakcie z precitlivenosti, napr. kožné reakcie (pozri časť „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ nižšie), angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy				Anorexia
Psychické poruchy			Psychotické poruchy, vrátane stavov zmätenosti, halucinácie	Depresia
Poruchy nervového systému			Encefalopatia, horúčka, bolesť hlavy, poruchy zraku a pohybu,	- Somnolencia alebo insomnia, myoklónia, záchvaty,

			ataxia, dyzartria, vertigo, ospalosť, závraty, kŕče	periférna neuropatia prejavujúca sa ako parestézia, bolesť, neobvyklé pocity 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			Poruchy videnia, napr. diplopia, krátkozrakosť	Okulogyrická kríza, optická neuropatia/ neuritída (izolované prípady)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zmeny EKG, ako sploštenie vlny T		
Poruchy gastro-intestinálneho traktu				Vracanie, nauzea, hnačka, glositída a stomatitída, grganie s horkou chuťou, epigastrický tlak, kovová chuť, povlak na jazyku. Dysfágia (spôsobená účinkami metronidazolu na centrálny nervový systém)
Poruchy pečene a žlčových ciest			- Abnormálne hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu - Hepatitída, žltáčka, pankreatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Alergické kožné reakcie, napr. pruritus, žihľavka. Stevensov-Johnsonov	Toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém

			syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest			Tmavšia farba moču (zapríčinená metabolitom metronidazolu)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Podráždenie žíl (až tromboflebitída) po intravenóznom podaní infúziou, stavy slabosti, horúčka

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií 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. Pri pokusoch o samovraždu a náhodných predávkovaniach boli hlásené jednorazové dávky až do 12 g. Príznaky boli obmedzené na vracanie, ataxiu a miernu dezorientáciu.

Liečba

Neexistuje žiadna špecifická liečba ani antidotum, ktoré by mohli byť použité v prípade závažného predávkovania metronidazolom. 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)

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

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č. 2017/05417-REG

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, verzia 8.0, január 2018*) odlišujúce citlivé (C) od rezistentných organizmov (R) sú nasledovné:

Organizmus	Citlivé	Rezistentné
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Iné grampozitívne anaeróby	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gramnegatívne anaeróby	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

¹ Hraničné hodnoty sú stanovené na základe epidemiologických medzných hodnôt (epidemiological cut-off values, ECOFF), ktoré rozlišujú izoláty divokého typu od tých, ktoré majú zníženú citlivosť

Zoznam citlivých a rezistentných organizmov

Obvykle citlivé druhy
Anaeróby
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. ^o
<i>Bacteroides fragilis</i>
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>
Anaeróby

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

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

^Δ Použitie iba u pacientov s alergiou na penicilín.

Mechanizmus rezistencie na metronidazol

Mechanizmus rezistencie na metronidazol je objasnený iba čiastočne. 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 najmä 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

Metronidazol sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a jeho perorálna biologická dostupnosť je > 90 %. Pri zmene medzi intravenóznym a perorálnym podávaním sa preto pri rovnako vysokej dávke v mg dosiahne podobná expozícia (AUC).

Keďže sa Metronidazole Noridem 5 mg/ml infúzy roztok podáva intravenózne infúziou, biologická dostupnosť je 100 %.

Distribúcia

- Intravenóznou injekciou 500 mg metronidazolu, podanou ako jednorazová infúzia, sa dosiahne priemerná maximálna koncentrácia 18 µg na ml na konci 20-minútovej infúzie.
- Opakovaným podaním každých 8 hodín sa dosiahne rovnaká priemerná maximálna koncentrácia.
- Podaním každých 12 hodín sa dosiahne priemerná maximálna koncentrácia 13 µg na ml.
- Plazmatický polčas je 8 až 10 hodín.
- Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka: menej ako 10 %.
- Distribúcia je rýchla a značná do: pľúc, obličiek, pečene, kože, žlče, cerebrospinálnej tekutiny, slín, semennej tekutiny, vaginálneho sekrétu.

Metronidazol prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Produkuje dva nekonjugované metabolity, ktoré vykazujú antibakteriálnu aktivitu (10 až 30 %). 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 metabolit kyseliny. Metabolizmus prebieha prevažne prostredníctvom oxidáz mikrozomálneho cytochrómu P450 v pečeni.

Eliminácia

Približne 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.

Vlastnosti u osobitných skupín pacientov:

Renálna insuficiencia spomaľuje vylučovanie len v nevýznamnej miere. Eliminačný polčas metronidazolu ostáva nezmenený aj v prípade renálneho zlyhania, avšak u takýchto pacientov dochádza k retencii metabolitov metronidazolu. Klinický význam tohto zistenia v súčasnosti nie je známy.

V prípade závažných pečevných ochorení je potrebné počítat' s oneskoreným klírensom plazmy a predĺženým polčasom rozpadu v sére (až na 30 hodín).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke

Po opakovanom podávaní u psov boli pozorované ataxia a tremor a u opíc bolo pozorované zvýšenie hepatocelulárnej degenerácie závislé od dávky počas 12-mesačnej štúdie.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Metronidazol má mutagénny účinok v baktériách po nitroredukcii, ale nemal mutagénny účinok v bunkách cicavcov *in vitro* a *in vivo*. Navyše, v lymfocytoch pacientov liečených metronidazolom nebolo pozorované poškodenie DNA.

Sú k dispozícii výsledky, ktoré naznačujú karcinogénny účinok metronidazolu u myši a potkanov. Incidencia pľúcnych tumorov u myši bola zvýšená (po perorálnom podávaní 3,1-násobku maximálnej odporúčanej dávky metronidazolu u ľudí 1500 mg/deň), ale nič nenasvedčuje tomu, že príčinou bol genotoxický mechanizmus, pretože u transgénnych myši nebola po vysokých dávkach metronidazolu pozorovaná zmena počtu mutácií v rôznych orgánoch.

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov neboli pozorované žiadne teratogénne ani embryotoxické účinky. Po opakovanom podávaní metronidazolu 26 - 80 týždňov potkanom bola dystrofia semenníkov a prostaty pozorovaná len pri podávaní vysokých dávok (14,2 až 28,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky metronidazolu u ľudí 1500 mg/deň).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.
Použite okamžite po prvom otvorení.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek 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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 ml polypropylénová fľaša vyrobená, plnená a utesnená metódou blow-fill-seal, uzatvorená tvarovaným plastovým viečkom s gumovým tesnením a ťažným krúžkom.

Balenia po 10, 20 alebo 24 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte. Liek sa nesmie použiť v prípade, ak fľaša netesní alebo roztok nie je číry.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Noridem Enterprises Ltd, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nikózia 1065, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0001/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2019