

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infuzní roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

100 ml infuzního roztoku obsahuje metronidazolium 500 mg.

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje metronidazolium 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: tento léčivý přípravek obsahuje 13,51 mmol (nebo 310,58 mg) sodíku na 100 ml.

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,14 mmol (3,11 mg) sodíku. Je třeba je vzít v úvahu u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Infuzní roztok.

Čirý, bez viditelných částic, téměř bezbarvý až nažloutlý roztok.

pH: 4,5–6,0

Osmolalita: 270–310 mosmol/kg

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infuzní roztok je u dospělých, dospívajících a dětí indikován k profylaxi a léčbě infekcí, u nichž je podezření, že příčinou jsou citlivé anaerobní mikroorganismy (viz body 4.4 a 5.1).

- Profylaxi pooperačních infekcí, u nichž se očekává, že původcem jsou anaerobní bakterie (gynekologické a intraabdominální operace).
- Léčba peritonitidy, abscesu mozku, nekrotizující pneumonie, osteomyelitidy, puerperální sepse, abscesu v pánevní oblasti a pooperačních infekcí ran, ze kterých byly izolovány patogenní anaeroby.

Léčba pacientů s bakteriemií, ke které dochází v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí.

U smíšené aerobní a anaerobní infekce mají být kromě přípravku Metronidazole Noridem používána antibiotika vhodná pro léčbu aerobní infekce.

Profylaktické použití je vždy indikováno před operacemi s vysokým rizikem anaerobních infekcí (gynekologické a intraabdominální operace).

- Těžká střevní a jaterní amebiáza.

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny pro vhodné použití antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávkování je třeba upravit podle individuální odpovědi pacienta na léčbu, podle věku a tělesné hmotnosti a podle druhu a závažnosti onemocnění.

#### **Má se řídit následujícími doporučeními:**

#### ***Amebiáza***

1,50 g denně (500 mg třikrát denně, intravenózní infuze).

U hepatické amebiázy, ve stádiu abscesu, musí být absces souběžně evakuován s léčbou metronidazolem.

Doba léčby: 5–10 dní.

#### ***Léčba anaerobních infekcí***

500 mg (100 ml) každých 8 hodin. Alternativně může být podáváno 1000–1500 mg denně jako jednorázová dávka.

Délka léčby závisí na její účinnosti. Ve většině případů je léčba po dobu 7 dnů dostatečná. V klinicky indikovaných případech může pokračovat i po uplynutí této doby. (Viz též bod 4.4)

#### ***Profylaxe pooperačních infekcí způsobených anaerobními bakteriemi***

Podá se dávka 500 mg, jejíž aplikace má být dokončena asi 1 hodinu před operací. Dávka se opakuje po 8 a 16 hodinách.

### **Starší pacienti**

U starších pacientů je doporučována zvýšená opatrnost, zvláště při vysokých dávkách, protože jsou k dispozici pouze omezené informace o úpravě dávkování.

### **Pediatrická populace**

#### ***Amebiáza***

35–50 mg/kg/den intravenózně, rozděleno na 3 dávky po dobu 5–10 dnů. Maximální dávka 2400 mg/den nesmí být překročena.

U hepatické amebiázy ve stádiu abscesu, musí být absces souběžně evakuován s léčbou metronidazolem.

#### ***Léčba anaerobních infekcí***

#### **Děti ve věku od 8 týdnů do 12 let**

Obvyklá denní dávka je 20–30 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně v jedné dávce nebo rozdělena na 7,5 mg na kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin. Denní dávka může být zvýšena na 40 mg na kg tělesné hmotnosti v závislosti na závažnosti infekce.

#### **Novorozenci a kojenci ve věku do 8 týdnů**

15 mg na kilogram tělesné hmotnosti jako jednorázová dávka denně nebo rozdělena na 7,5 mg na kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin.

U novorozenců s gestačním věkem menším než 40 týdnů může dojít během prvního týdne života k akumulaci metronidazolu; proto mají být koncentrace metronidazolu v séru po několika dnech léčby sledována.

Doba trvání léčby je obvykle 7 dní.

### ***Profylaxe pooperačních infekcí způsobených anaerobními bakteriemi***

#### Děti mladší 12 let

20–30 mg/kg tělesné hmotnosti jako jednorázová dávka podaná 1–2 hodiny před operací.

#### Novorozenci s gestačním věkem menším než 40 týdnů

10 mg/kg tělesné hmotnosti jako jednorázová dávka před operací

#### **Pacienti s poruchou funkce ledvin**

Pro tuto populaci jsou k dispozici omezené údaje. Tyto údaje nenaznačují potřebu snížení dávky (viz bod 5.2).

U pacientů podstupujících hemodialýzu by měla být konvenční dávka metronidazolu naplánována po hemodialýze v dialyzačních dnech, aby se kompenzovalo odstranění metronidazolu během postupu.

U pacientů s renálním selháním, kteří podstupují přerušovanou peritoneální dialýzu (IDP) nebo nepřetržitou ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD), není nutná žádná rutinní úprava dávky.

#### **Pacienti s poruchou funkce jater**

Protože při těžké poruše funkce jater je poločas metronidazolu v séru prodloužený a plazmatická clearance opožděná, pacienti s těžkou poruchou funkce jater budou potřebovat dávky snížit (viz bod 5.2).

U pacientů s jaterní encefalopatií má být denní dávka snížena na jednu třetinu a může být podána jednou denně (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Obsah jedné infuzní lahvičky má být infundován pomalu intravenózně, tj. 100 ml minimálně po dobu 20 min, ale obvykle se podává déle než jednu hodinu.

Souběžně předepsaná antibiotika musí být podávána odděleně.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na metronidazol nebo jiné nitroimidazolové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů léčených vysokými dávkami metronidazolu nebo u pacientů s dlouhodobou léčbou metronidazolem jsou doporučeny pravidelné klinické a laboratorní kontroly (včetně monitorování krevního obrazu), zejména pak v případě poruch krvetvorby, závažné infekce a těžké hepatální insuficience.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s poruchou hematopoézy (např. granulocytopenie) má být metronidazol použit pouze tehdy, pokud jeho očekávané přínosy jednoznačně převažují potenciální riziko.

Metronidazol se metabolizuje především oxidací v játrech. Podstatná porucha clearance metronidazolu může nastat v přítomnosti pokročilé jaterní insuficience. Významná kumulace může nastat u pacientů s jaterní encefalopatií a výsledné vysoké koncentrace metronidazolu v plazmě mohou přispět k symptomům encefalopatie. Metronidazol má být proto podáván s opatrností pacientům s hepatální encefalopatií (viz bod 4.2).

Vzhledem k riziku zhoršení příznaků má být metronidazol u pacientů s akutními nebo chronickými závažnými systémovými onemocněními periferních nervů a centrálního nervového systému používán pouze tehdy, pokud jejich očekávané přínosy jasně převažují nad potenciálními riziky.

U pacientů léčených metronidazolem byly hlášeny záchvaty křečí, myoklonus a periferní neuropatie, charakterizované hlavně necitlivostí nebo paresteziemi končetin. Objevení abnormálních neurologických příznaků vyžaduje okamžité opakované vyhodnocení poměru prospěch/riziko pro případ dalšího pokračování léčby (viz bod 4.8).

V případě těžkých hypersenzitivních reakcí (např. anafylaktického šoku, viz také bod 4.8) musí být léčba přípravkem Metronidazole Noridem okamžitě přerušena a započato s neodkladnou léčbou, prováděnou kvalifikovanými zdravotnickými odborníky.

Těžký přetrvávající průjem, který se objeví během léčby nebo v následujících týdnech v důsledku možné pseudomembranózní kolitidy (ve většině případů vyvolané bakterií *Clostridium difficile*), viz bod 4.8. Toto střevní onemocnění vyvolané antibiotickou terapií, může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou odpovídající léčbu. Nesmí se podat antiperistaltika.

Délka léčby metronidazolem nebo léky obsahujícími jiné nitroimidazoly nemá překročit 10 dnů. Pouze ve specifických vybraných případech, je-li to nezbytně nutné, může být léčba prodloužena, ale musí být provázena patřičným klinickým a laboratorním monitorováním. Opakování léčby má být omezeno na minimum a pouze pro zvláštní vybrané případy. Tato omezení se musí striktně dodržovat, protože nelze bezpečně vyloučit možný rozvoj mutagenní aktivity metronidazolu a protože v pokusech na zvířatech byl zaznamenán nárůst výskytu určitých tumorů.

Prodloužená léčba metronidazolem může být provázena depresí kostní dřeně, což vede k poruše hematopoezy. Projevy viz bod 4.8. Během prodloužené léčby je nutné pečlivé monitorování krevního obrazu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 310,58 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá přibližně 15,5% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého podle WHO, který činí 2 g sodíku.

#### *Interference s laboratorními testy*

Metronidazol interferuje se spektrofotometrickým stanovením ALT, AST, LDH, triacylglycerolů a glukosy s následujícím snížením hodnot (případně až na 0).

Metronidazol je vysoce absorbován na vlnové délce, na které je stanovován nikotin-amid-adenin dinukleotid (NADH). Proto zvýšená koncentrace jaterních enzymů může být metronidazolem maskována při průběžných metodách a cílová hodnota redukcí NADH snížena. Byly hlášeny neobvykle nízké koncentrace jaterních enzymů, včetně nulových hodnot.

Pacienti mají být upozorněni, že metronidazol může ztmavit moč.

U přípravků obsahujících metronidazol pro systémové použití byly hlášeny případy závažné hepatotoxicity/akutní selhání jater, včetně fatálních případů s velmi rychlým nástupem po zahájení léčby u pacientů s Cockayneovým syndromem. V této populaci má být metronidazol používán po pečlivém posouzení přínosu a rizika a pouze v případě, že není k dispozici alternativní léčba. Testy jaterních funkcí musí být provedeny těsně před začátkem léčby, po celou dobu a po ukončení léčby, dokud nejsou hodnoty jaterních funkcí v normálních rozmezích nebo až do dosažení základních hodnot. Pokud se testy jaterních funkcí během léčby výrazně zvýší, podávání přípravku má být přerušeno.

Pacienti s Cockayneovým syndromem mají být poučeni, aby okamžitě informovali svého lékaře o všech symptomech možného poškození jater a léčba metronidazolem má být ukončena.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### *Interakce s ostatními přípravky*

#### Amiodaron

Při současném podávání metronidazolu s amiodaronem byly hlášeny prodloužení intervalu QT a torsade de pointes. Je-li amiodaron podáván současně s metronidazolem je vhodné monitorovat QT interval na EKG. Pacienty, kteří nejsou při léčbě hospitalizováni, je třeba upozornit, aby věnovali pozornost symptomům, jako závratě, palpitace nebo synkopa, které mohou být známkou výskytu torsades de pointes.

#### Barbituráty

Fenobarbital může zvýšit metabolismus metronidazolu v játrech, snižuje jeho plazmatický poločas na 3 hodiny.

#### Busulfan

Souběžné podávání s metronidazolem může vést k významnému zvýšení plazmatických koncentrací busulfanu. Mechanismus interakce nebyl dosud popsán. Souběžné podání s metronidazolem je nutno vyloučit pro potenciální těžkou toxicitu a mortalitu spojenou se zvýšením plazmatických hladin busulfanu.

#### Karbamazepin

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

#### Cimetidin

Souběžně podávaný cimetidin může v izolovaných případech snížit eliminaci metronidazolu, což následně vede ke zvýšení koncentrací metronidazolu v séru.

#### Antikoncepční přípravky

Některá antibiotika mohou ve výjimečných případech snižovat účinnost perorální antikoncepce interferencí bakteriální hydrolýzy steroidních konjugátů ve střevě, a tím snižovat reabsorpci nekonjugovaných steroidů. Proto se snižují plazmatické hladiny aktivních steroidů. Tato neobvyklá interakce se může objevit u žen s vysokým vylučováním steroidních konjugátů žlučí. Existují případové zprávy o selhání perorální antikoncepce v souvislosti s různými antibiotiky např. ampicilin, amoxicilin, tetracykliny a také metronidazol.

#### Kumarinové deriváty

Současná léčba s metronidazolem může potencovat jejich antikoagulační účinek a zvýšit riziko krvácení jako důsledek sníženého odbourávání v játrech. Může být nutná úprava dávek antikoagulancií.

#### Cyklosporin

Během souběžné léčby cyklosporinem a metronidazolem existuje riziko zvýšení sérových koncentrací cyklosporinu. Je nutné časté monitorování hladin cyklosporinu a kreatininu.

#### Disulfiram

Souběžné podávání disulfiramu může vést ke stavům zmatenosti nebo dokonce psychotickým reakcím. Kombinace obou musí být vyloučena.

#### Fluoruracil

Metronidazol inhibuje metabolismus souběžně podaného fluoruracilu, tj. plazmatická koncentrace fluoruracilu je zvýšená.

### Lithium

Při souběžném podávání metronidazolu a lithných solí je nutná zvýšená opatrnost, protože během léčby metronidazolem byly pozorovány zvýšené sérové koncentrace lithia. Léčba lithiem má být před podáním metronidazolu zkrácena nebo ukončena. Plazmatické koncentrace lithia, kreatininu a elektrolytů mají být monitorovány u pacientů léčených lithiem, zatímco dostávají metronidazol.

### Mofetil-mykofenolát

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

### Fenytoin

Metronidazol inhibuje metabolismus souběžně podávaného fenytoinu, tj. plazmatické koncentrace fenytoinu jsou zvýšené. Na druhou stranu při souběžném podávání s fenytoinem je účinnost metronidazolu snižena.

### Takrolimus

Souběžné podávání s metronidazolem může vést ke zvýšení koncentrace takrolimu v krvi. Předpokládaným mechanismem je inhibice metabolismu takrolimu v játrech pomocí CYP 3A4. Takrolimus v krvi a renální funkce mají být často kontrolovány a podle nich upraveno dávkování, zejména při zahájení či ukončování léčby metronidazolem u pacientů, kteří jsou stabilizováni při podávání takrolimu

### *Další formy interakce*

#### Alkohol

Požívání alkoholických nápojů během léčby metronidazolem musí být vyloučeno vzhledem k možným nežádoucím reakcím, jako jsou závratě a zvracení (disulfiramový efekt).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Antikoncepce u mužů a žen viz bod 4.5/ Antikoncepce.

### Těhotenství

Bezpečné použití metronidazolu během těhotenství nebylo dostatečně doloženo. Zejména podání metronidazolu během těhotenství rozporuplné. Některé studie ukazují zvýšený počet malformací. V pokusech na zvířatech nevykazoval metronidazol teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Během prvního trimestru má být přípravek Metronidazole Noridem použit pouze k léčbě závažných, život ohrožujících infekcí v případě, kde není žádná bezpečnější alternativa. Během druhého a třetího trimestru má být přípravek Metronidazole Noridem také použit k léčbě infekcí pouze, převyšuje-li přínos jednoznačně možné riziko.

### Kojení

Vzhledem k tomu, že metronidazol prostupuje do mateřského mléka, má být kojení během léčby přerušeno. Vzhledem k prodlouženému poločasu metronidazolu se má kojení po skončení léčby metronidazolem obnovit až po 2–3 dnech.

### Fertilita

Studie na zvířatech poukazují pouze na potenciální negativní vliv metronidazolu na mužský reprodukční systém, pokud byly podány vysoké dávky, které přesahují maximální doporučenou dávku pro člověka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přestože jsou podmínky podávání neslučitelné s řízením vozidel a obsluhou strojů, pacienti mají být varováni před možným rizikem závratí, zmateností, halucinací, křečí nebo poruch zraku a mají být upozorněni, aby v případě výskytu těchto potíží neřídili nebo neobsluhovali stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou hlavně spojeny s prodlouženou dobou léčby nebo podáváním vysokých dávek. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnují nauzeu, abnormální chuťové vjemy a riziko neuropatie v případě dlouhotrvající léčby.

V následujícím seznamu je k určení frekvence nežádoucích účinků použito následující konvence: 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).

<b>Třída orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt;1/10</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt;1/1\ 000</math>)</b>	<b>Velmi vzácné (<math>&lt;1/10\ 000</math>)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Kandidová superinfekce (genitální infekce)	Pseudomembranózní kolitida, která se může objevit během léčby nebo po ní projevující se jako závažný perzistující průjem. Podrobné informace týkající se emergentní léčby (viz bod 4.4)		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			Granulocytopenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie. Viz bod 4.4	Leukopenie, aplastická anémie
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce: anafylaxe až anafylaktický šok (viz bod 4.4).		Mírné až středně závažné hypersenzitivní reakce, např. kožní reakce (viz níže Poruchy kůže a podkožní tkáně), angioedém
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				Anorexie
<b>Psychiatrické poruchy</b>			Psychotické poruchy, včetně stavů zmatenosti, halucinace	Deprese
<b>Poruchy nervového systému</b>			Encefalopatie, horečka, bolest hlavy, poruchy vidění a pohybu, ataxie, dysartrie,	Somnolence nebo insomnie, myoklonus, záchvaty, periferní neuropatie

			vertigo ospalost, závratě, křeče	projevující se jako parestezie, bolest, neobvyklý (“chlupatý”) pocit na kůži a brnění v končetinách, aseptická meningitida Když se objeví křeče nebo známky periferní neuropatie, má být o tom neodkladně informován ošetřující lékař viz bod 4.4
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy vidění, např. diplopie, myopie	Okulogyrická krize, optická neuropatie/neuritis (izolované případy)
<b>Srdeční poruchy</b>		Změny EKG jako je zploštění T-vlny		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				Zvracení, nauzea, průjem, glositida a stomatitida, říhání s pocitem hořkosti v ústech, tlak v epigastriu, kovová chuť, povlak jazyka (“chlupatý jazyk”), dysfagie (způsobená centrálním nervovým účinkem metronidazolu)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Abnormální hodnoty jaterních enzymů a bilirubinu hepatitida, žloutenka, pankreatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Alergické kožní reakce, např. pruritus, urtikarie Stevens-Johnsonův syndrom	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Myalgie, artralgie	



<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Tmavé zbarvení moči (způsobené metabolity metronidazolu)	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				Iritace žíly (až tromboflebitida) po intravenózní aplikaci, stavy slabosti, horečka

Pediatrická populace

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 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

### Symptomy

Jako známky a příznaky předávkování se mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v bodě 4.8. Jednorázové dávky metronidazolu až do 12 g byly hlášeny při sebevražedném pokusu a při náhodném předávkování. Symptomy byly omezeny na zvracení, ataxii a lehkou dezorientaci.

### První pomoc

Neexistuje žádná specifická léčba nebo antidota při masivním předávkování metronidazolem. V případě nutnosti může být metronidazol účinně eliminován hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

### Mechanismus účinku

Samotný metronidazol je neúčinný. Je to stabilní sloučenina schopná proniknout do mikroorganismů. V anaerobních podmínkách jsou nitroso-radikály působící na DNA tvořeny z metronidazolu mikrobiální pyruvát-ferredoxin-oxidoreduktázou s oxidací ferredoxinu a flavodoxinu. Nitroso-radikály tvoří adukty se základními páry DNA, což vede k štěpení řetězce DNA a následně ke smrti buněk.

### Vztah PK/PD

Metronidazol působí v závislosti na koncentraci. Účinnost metronidazolu závisí hlavně na kvocientu maximální sérové koncentrace ( $c_{max}$ ) a minimální inhibiční koncentraci (MIC) relevantní pro příslušný

mikroorganismus.

### Hraniční hodnoty

Pro testování metronidazolu se používají obvyklé diluční řady. Následující minimální inhibiční koncentrace byla stanovena pro rozlišení suspektních a rezistentních mikroorganismů.

EUCAST (EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, verze 8.0, leden 2018) jsou hraniční hodnoty oddělující senzitivní (S) od rezistentních organismů (R) následující:

Organismus	Senzitivní	Rezistentní
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Ostatní grampozitivní anaeroby	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Gramnegativní anaeroby	≤ 4 mg	> 4 mg/l

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických hraničních hodnotách (ECOFF), které rozlišují izoláty divokého typu od těch, které mají sníženou citlivost.

Seznam citlivých a rezistentních mikroorganismů

<b>Obecně citlivé druhy</b>
<b>Anaeroby</b>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>o</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>oΔ</sup>
<i>Fusobacterium spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Peptococcus spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Porphyromonas spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Ostatní mikroorganizmy</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>o</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>o</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>o</sup>

<b>Druhy, u kterých může být problém se získanou rezistencí</b>
<b>Gramnegativní aeroby</b>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaeroby</b>

<b>Inherentně rezistentní organismy</b>
Všechny aeroby
<b>Grampozitivní mikroorganizmy</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b>Gramnegativní mikroorganizmy</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

- V době uveřejnění této tabulky nejsou k dispozici aktuální data. V základní literatuře, publikovaných standardních referencích a doporučeních terapie se citlivost těchto druhů předpokládá.
- Δ Používají se pouze u pacientů alergických na penicilin.

### **Mechanismy rezistence na metronidazol**

Mechanismy rezistence na metronidazol jsou stále chápány jen částečně. Kmeny *Bacteroides*, které jsou rezistentní na metronidazol, mají geny kódující nitroimidazolové reduktázy, které konvertují nitroimidazol na aminoimidazol. Proto je tvorba antibakteriálně účinných nitroso- radikálů inhibována.

Existuje plná zkřížená rezistence mezi metronidazolem a jinými deriváty nitroimidazolu (tinidazol, ornidazol, nimorazol). Prevalence získané rezistence jednotlivých druhů se může lišit v závislosti na regionu a čase. Proto zejména pro odpovídající léčbu závažných infekcí mají být k dispozici specifické místní informace týkající se rezistence. Pokud existují pochybnosti o účinnosti metronidazolu z důvodu lokální rezistence, je třeba vyhledat odborné rady. Zvláště 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

Metronidazol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu a perorální biologická dostupnost je > 90%. V důsledku toho stejná dávka v mg bude mít za následek podobnou expozici (AUC) při změně z intravenózního na perorální podávání.

Vzhledem k tomu, že Metronidazole Noridem 5 mg/ml infuzní roztok je podáván intravenózně, biologická dostupnost je 100%.

### Distribuce

- Intravenózní injekce 500 mg metronidazolu po jednorázové infuzi vede ke konci 20minutové infuze k průměrnému maximu 18 µg/ml.
- Opakovaný příjem každých 8 hodin má za následek stejné průměrné maximum.
- Infuze každých 12 hodin vede k průměrnému maximu 13 µg/ml.
- Plazmatický poločas je 8–10 hodin.
- Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká: méně než 10%.
- Difuze je rychlá a rozsáhlá: v plicích, ledvinách, játrech, kůži, žluči, CSF, slinách, ejakulátu, vaginálním sekretu.

Metronidazol prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

### Biotransformace

Produkují se dva nekonjugované metabolity, které vykazují antibakteriální aktivitu (10–30 %). Metronidazol se metabolizuje v játrech oxidací postranního řetězce a tvorbou glukuronidu. Mezi jeho metabolity patří produkty oxidace kyselin, hydroxyderiváty a glukuronidy. Hlavním metabolitem v séru je hydroxylovaný metabolit, hlavní metabolit v moči je kyselý metabolit. Metabolismus se uskutečňuje převážně mikrosomálními oxidacemi cytochromu P450 v játrech.

### Eliminace

Močí je vyloučeno asi 80 % látky; v podobě nezměněné látky méně než 10 %. Malá množství jsou vyloučena játry. Eliminační poločas je přibližně 8 (6–10) hodin.

### ***Zvláštní skupiny pacientů***

Renální insuficience vede ke zpomalenému vylučování pouze nevýznamného stupně. Poločas eliminace metronidazolu zůstává nezměněn v přítomnosti renálního selhání, avšak tito pacienti zadržují metabolity metronidazolu. Klinický význam této skutečnosti v současné době není

znám.

Při závažném onemocnění jater lze očekávat zpožděnou plazmatickou clearance a prodloužený sérový poločas (až 30 hodin).

### **5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti**

#### ***Toxicita opakované dávky***

Během 12měsíční studie byly u psů po opakovaném podání pozorovány ataxie a třes a u opic prokázán nárůst hepatocelulární degenerace závislý na dávce.

#### ***Mutagenní a tumorigenní potenciál***

Metronidazol má mutagenní účinky na bakterie, u kterých byl redukován dusík. Metodologicky validované výzkumy nepřinesly žádný důkaz opravňující k potvrzení mutagenního účinku na buňky savců *in vitro* a *in vivo*. Při výzkumu lymfocytů pacientů léčených metronidazolem nebyl podán žádný relevantní důkaz o škodlivém účinku na DNA.

Existují důkazy, které naznačují, že metronidazol je tumorigenní u myši a potkanů. Zvýšila se incidence tumorů plic u myši (po perorálním podání 3,1násobku maximální doporučené lidské dávky metronidazolu 1 500 mg/den), zdá se však, že toto není způsobeno genotoxickým mechanismem, protože změny mutace byly pozorovány u různých orgánů transgenních myši po vysokých dávkách metronidazolu.

#### ***Reprodukční toxicita***

U potkanů nebo králíků nebyla pozorována žádná teratogenita nebo embryotoxicita.

Po opakovaném podání potkanům po dobu 26–80 dní byla zjištěna testikulární a prostatická dystrofie při vysokých dávkách (14,2–28,5násobek maximální doporučené lidské dávky metronidazolu 1 500 mg/den).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dodekahydrát fosforečnanu sodného

Monohydrát kyseliny citronové

Chlorid sodný

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců.

Použijte okamžitě po prvním otevření.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud nebylo naředění provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

„Blow-fill-sealed“ lahvička z polypropylenu o objemu 100 ml uzavřená plastovým uzávěrem s pryžovým těsněním a odtrhovacím kroužkem, nebo plastovým uzávěrem s dvojitým odtrhovacím kroužkem.

Velikost balení 10, 20 nebo 24 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pouze pro jedno použití. Zbývající roztok zlikvidujte. Nepoužívejte, jestliže obal netěsní nebo je roztok zakalený.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Noridem Enterprises Limited, Evagorou and Makariou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nicosia 1065, Kypr

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Reg. č.: 42/346/17-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20.02.2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 11. 2019