

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu.

100 ml infúzneho roztoku obsahuje 500 mg metronidazolu.

Pomocné látky so známym účinkom: 1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,135 mmol (alebo 3,10 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný alebo jemne žltkastý vodný roztok bez viditeľných častíc.

pH je 4,50 – 6,00.

Osmolarita 270 – 320 mOsmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metronidazol je indikovaný pri nasledujúcich infekciách, ktoré sú zapríčinené mikroorganizmami citlivými na metronidazol:

- liečba infekcií spôsobených anaeróbnymi baktériami (napr. abscesy pečene, abdominálne abscesy, peritonitída, infekcie žlčových ciest, pôrodnice a gynekologické infekcie atď.)
- profylaxia pooperačných infekcií po gastrointestinálnych operáciách spôsobených anaeróbnymi baktériami
- závažná črevná alebo pečenevová amébiáza.

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

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania, ktoré sa týkajú správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba infekcií spôsobených anaeróbnymi baktériami:

Dospelí: Nasycovacia dávka je 15 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej nasleduje dávka 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín, zvyčajne počas 7 – 10 dní.

(Rovnaká dávka sa môže podať perorálne, ak je pacient schopný užívať lieky perorálne).

Profylaxia pooperačných infekcií:

Liečba má byť krátkodobá a zvyčajne má byť obmedzená na perioperačné obdobie 24 hodín a nikdy nie dlhšie ako 48 hodín.

Dospelí: 15 mg/kg telesnej hmotnosti podaných infúziou počas 30 – 60 minút. Infúzia sa má ukončiť 1 hodinu pred operáciou. Po operácii sa dávka 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti opakuje každých 8 hodín.

Amébiáza:

Dospelí, dospievajúci a deti > 10 rokov: 500 až 750 mg 3-krát denne počas 5 – 10 dní.

Deti vo veku 7 – 10 rokov: 200 až 400 mg 3-krát denne počas 5 – 10 dní.

Deti vo veku 3 – 7 rokov: 100 až 200 mg 4-krát denne počas 5 – 10 dní.

Deti vo veku 1 – 3 roky: 100 až 200 mg 3-krát denne počas 5 – 10 dní.

Podávanie metronidazolu nevylučuje potrebu drenáže pečeneového amébového abscesu.

Pacienti s renálnou insuficienciou

Zníženie dávky nie je potrebné, pozri časť 5.2.

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

Pacienti s hepatálnou insuficienciou

Keďže v prípade závažnej hepatálnej insuficiencie je biologický polčas metronidazolu v sére predĺžený a klírens plazmy oneskorený, pacienti so závažným ochorením pečene budú vyžadovať nižšie dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Metronidazole VIOSER sa má podávať pomalou intravenóznou infúziou.

Parenterálne podávanie metronidazolu je obmedzené na pacientov, ktorí nemôžu užívať lieky perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné deriváty imidazolu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Metronidazol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou hematologických dyskrázií.

U týchto pacientov sa má sledovať počet leukocytov.

V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií (napr. anafylaktický šok; pozri tiež časť 4.8) sa musí liečba liekom Metronidazole VIOSER ihneď ukončiť a kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci musia začať štandardnú urgentnú liečbu.

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

Ak je potrebná dlhodobá liečba metronidazolom, hematologické testy sa majú pravidelne opakovať so zameraním na počet leukocytov. Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich účinkov, ako sú periférna neuropatia, parestézia, ataxia, závraty, epileptické záchvaty.

Hepatotoxicita u pacientov s Cockayneovým syndrómom

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 Cockayneovým syndrómom. U tejto skupiny osôb sa nemá metronidazol použiť, pokiaľ sa prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom a v prípade, ak nie je dostupná alternatívna liečba. Pred začiatkom liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonať funkčné pečenné testy, až kým nebude funkcia pečene v normálnom rozsahu alebo kým nebudú dosiahnuté východiskové hodnoty. Ak budú počas liečby funkčné pečenné testy výrazne zvýšené, je potrebné ukončiť liečbu. Pacienti s Cockayneovým syndrómom majú byť poučení, aby okamžite nahlásili svojmu lekárovi akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene, a aby prestali metronidazol používať (pozri časť 4.8).

Vzhľadom na riziko zhoršenia stavu sa má metronidazol podávať s opatrnosťou pacientom s aktívnymi alebo chronickými závažnými ochoreniami periférneho a centrálného nervového systému, iba ak jeho očakávaný prínos jasne prevažuje nad potenciálnymi rizikami.

Závažná pretrvávajúca hnačka, ktorá sa objaví počas liečby alebo v nasledujúcich týždňoch, môže byť spôsobená pseudomembranóznou kolitídou (vo väčšine prípadov spôsobenou *Clostridium difficile*), pozri časť 4.8. Toto črevné ochorenie vyvolané antibiotickou liečbou môže byť život ohrožujúce a vyžaduje si okamžitú vhodnú liečbu. Nesmú sa podávať antiperistaltické lieky.

Metronidazol je u starších pacientov dobre tolerovaný. Na základe jednej farmakokinetickej štúdie sa však odporúča opatrnosť, ak sa starším ľuďom podávajú vysoké dávky.

Počas liečby metronidazolom môže dôjsť k tmavému zafarbeniu moču (v dôsledku metabolitu metronidazolu).

Metronidazol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s hepatálnou encefalopatiou.

U pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene sa má dávka znížiť na polovicu bežnej dávky kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov.

Tento liek obsahuje 310 mg (alebo 13,5 mmol) sodíka na 100 ml, čo zodpovedá 15,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá (warfarínový typ)

Zosilnenie antikoagulačného účinku a zvýšené riziko krvácania spôsobené zníženým metabolizmom v pečeni. V prípade súbežného podávania sa má protrombínový čas častejšie monitorovať a antikoagulačná liečba sa má počas liečby metronidazolom upraviť.

Lítium

Plazmatické koncentrácie lítia môžu byť zvýšené metronidazolom. U pacientov liečených lítiom sa majú počas používania metronidazolu sledovať plazmatické koncentrácie lítia, kreatinínu a elektrolytov.

Cyklosporín

Riziko zvýšenia hladiny cyklosporínu v sére. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, je potrebné dôkladne sledovať sérový cyklosporín a sérový kreatinín.

Fenobarbital a fenytoín

Fenobarbital a fenytoín urýchľujú metabolizmus metronidazolu, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií metronidazolu. Metronidazol môže znížiť celkový klírens fenytoínu, čo má za následok dlhší eliminačný polčas fenytoínu.

Cimetidín

Cimetidín inhibuje metabolizmus metronidazolu, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám metronidazolu.

5-fluóruracil

Súčasné podávanie metronidazolu s 5-fluóruracilom vedie k zníženému klírensu 5-fluóruracilu, čo má za následok zvýšenú toxicitu.

Alkohol

Súbežné používanie s alkoholom spôsobuje výskyt reakcií podobných disulfiramovej reakcii, ako sú návaly horúčavy, vracanie, tachykardia. Súbežnému používaniu metronidazolu a alkoholických nápojov alebo liekov obsahujúcich alkohol sa treba vyhnúť.

Disulfiram

U pacientov po súbežnom podávaní metronidazolu a disulfiramu boli hlásené psychotické reakcie. Kombinácii oboch látok sa treba vyhnúť.

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní metronidazolu a amiodarónu bolo hlásené predĺženie QT intervalu a *torsade de pointes*. Ak sa amiodarón používa v kombinácii s metronidazolom, môže byť vhodné monitorovať QT interval na EKG. Pacientom liečeným ambulantne treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky, ktoré by mohli naznačovať výskyt *torsade de pointes*, ako sú závraty, palpitácie alebo synkopa.

Busulfán

Súčasné podávanie s metronidazolom môže významne zvýšiť plazmatické koncentrácie busulfánu. Mechanizmus interakcie nebol opísaný. Vzhľadom na potenciál závažnej toxicity a úmrtnosti spojenej so zvýšenými plazmatickými hladinami busulfánu je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu s metronidazolom.

Karbamazepín

Metronidazol môže inhibovať metabolizmus karbamazepínu a v dôsledku toho zvyšovať jeho plazmatické koncentrácie.

Antikoncepčné lieky

Niektoré antibiotiká môžu vo výnimočných prípadoch znižovať účinok antikoncepčných tabliet tým, že narušajú bakteriálnu hydrolýzu steroidných konjugátov v čreve, a tým znižujú reabsorpciu nekonjugovaného steroidu. Preto sa plazmatické hladiny aktívneho steroidu znižujú. Táto nezvyčajná interakcia sa môže vyskytnúť u žien s vysokým vylučovaním steroidných konjugátov žľou. Existujú hlásenia z kazuistik o zlyhaní perorálnej antikoncepcie v súvislosti s rôznymi antibiotikami, napr. ampicilínom, amoxicilínom, tetracyklínmi a tiež metronidazolom.

Mofetil-mykofenolát

Látky, ktoré menia gastrointestinálnu flóru (napr. antibiotiká), môžu znižovať perorálnu biologickú dostupnosť produktov kyseliny mykofenolovej. Počas súbežnej liečby antiinfekčnými látkami sa odporúča dôkladné klinické a laboratórne monitorovanie dôkazov o zníženom imunosupresívnom účinku kyseliny mykofenolovej.

Takrolimus

Súbežné podávanie s metronidazolom môže zvýšiť koncentrácie takrolimu v krvi. Predpokladaným mechanizmom je inhibícia metabolizmu takrolimu v pečeni prostredníctvom CYP 3A4. Hladiny takrolimu v krvi a funkcia obličiek sa majú často kontrolovať a dávkovanie sa má podľa toho upraviť, najmä po začatí alebo ukončení liečby metronidazolom u pacientov, ktorí majú stabilizovaný režim liečby takrolimom.

Interferencia s laboratórnymi testami

Metronidazol interferuje s enzymaticko-spektrofotometrickým stanovením aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT), laktátdehydrogenázy (LDH), triglyceridov a glukóзоhexokinázy, čo vedie k zníženým hodnotám (možno až na nulové hodnoty). Metronidazol má vysokú absorbanciu pri vlnovej dĺžke, pri ktorej sa stanovuje nikotínamid-adenínindinukleotid (NADH). Preto môžu byť zvýšené koncentrácie pečňových enzýmov maskované

metronidazolom, ak sa merajú metódami kontinuálneho prietoku založenými na poklese redukovaného NADH v koncovom bode. Boli hlásené nezvyčajne nízke koncentrácie pečňových enzýmov vrátane nulových hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Metronidazol prechádza placentou a rýchlo vstupuje do fetálneho obehu. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití metronidazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Metronidazole VIOSER sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pozri tiež „Antikoncepčné lieky“ v časti 4.5. Počas prvého trimestra sa má liek Metronidazole VIOSER používať na liečbu závažných život ohrozujúcich infekcií iba vtedy, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva. Počas druhého a tretieho trimestra sa môže liek Metronidazole VIOSER použiť aj na liečbu iných infekcií, ak jeho očakávaný prínos jasne prevažuje nad akýmkoľvek možným rizikom.

Dojčenie

Metronidazol/metabolity sa vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný.

Laktácia má byť počas liečby liekom Metronidazole VIOSER ukončená. Taktiež po ukončení liečby metronidazolom sa dojčenie nemá obnoviť skôr ako po uplynutí ďalších 2 – 3 dní kvôli predĺženému polčasu rozpadu metronidazolu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú potenciálny negatívny vplyv metronidazolu na mužský reprodukčný systém iba v prípade, že boli podané vysoké dávky výrazne prevyšujúce maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba upozorniť na možnosť vzniku zmätenosti, závratov, halucinácií, kŕčov alebo dočasných očných porúch a odporúča sa im, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky objavia. Treba vziať do úvahy možné interakcie s disulfíramom a/alebo alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V nasledujúcom zozname sa na opis frekvencií nežiaducich účinkov používajú nasledujúce 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)

Infekcie a nákazy

Časté: Superinfekcie vyvolané kandidou (napr. genitálne infekcie).

Zriedkavé: Pseudomembranózna kolitída, ktorá sa môže objaviť v priebehu alebo po ukončení liečby, prejavujúca sa ako závažná pretrvávajúca hnačka.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Granulocytopénia, agranulocytóza, pancytopénia a trombocytopénia.

Neznáme: Leukopénia, aplastická anémia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Závažné akútne systémové reakcie z precitlivenosti: anafylaxia až anafylaktický šok.

Závažné kožné reakcie, pozri „*Poruchy kože a podkožného tkaniva*“ nižšie.

Tieto závažné reakcie si vyžadujú okamžitý liečebný zásah. Pozri časť 4.4.

Neznáme: Slabé až stredne závažné reakcie z precitlivenosti, napr. kožné reakcie (pozri „*Poruchy kože a podkožného tkaniva*“ nižšie), angioedém, horúčka.

Psychiatrické poruchy

Veľmi zriedkavé: Psychotické poruchy vrátane stavov zmätenosti, halucinácie.

Neznáme: Depresia.

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: Bolesť hlavy, kľče, závraty, vertigo, ataxia, letargia, dyzartria.

Počas podávania vysokých dávok sa pozorovala encefalopatia. V prípade výskytu príznakov centrálného nervového systému sa má liečba okamžite ukončiť.

Neznáme: Somnolencia alebo insomnia, myoklónia, záchvat, periférna senzorická neuropatia. Aseptická meningitída.

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

Poruchy oka

Veľmi zriedkavé: Prechodné poruchy videnia, ako napríklad diplopia, krátkozrakosť.

Neznáme: Okulogyrická kríza, optická neuropatia/neuritída.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Zmeny EKG, ako je sploštenie T vlny.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: Bolesť v epigastriu, nevoľnosť, vracanie, hnačka, stomatitída, glositída, zápal ústnej sliznice, kovová chuť v ústach, poruchy chuti, anorexia, sucho v ústach, v extrémnych prípadoch reverzibilná pankreatitída, grganie s horkou chuťou, povlak na jazyku.

Dysfágia (spôsobená účinkami metronidazolu na centrálny nervový systém).

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé: Reverzibilná abnormálna funkcia pečene a cholestatická hepatitída.

Neznáme: U pacientov s Cockayneovým syndrómom boli hlásené prípady závažnej ireverzibilnej hepatotoxicity/akútneho zlyhania pečene vrátane prípadov s fatálnymi následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí systémového používania metronidazolu (pozri časť 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: Alergické kožné reakcie, napr. svrbenie, žihľavka. Stevensov-Johnsonov syndróm.

Neznáme: Toxická epidermálna nekrolýza.

Posledné dve reakcie si vyžadujú okamžitú liečebnú intervenciu.

Neznáme: Multifonný erytém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: Artralgia, myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Tmavšia farba moču (zapríčinená metronidazolovým metabolitom).

Neznáme: Dyziúria, cystitída.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké 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

Pri pokusoch o samovraždu a náhodnom predávkovaní boli hlásené jednorazové perorálne dávky metronidazolu až do 12 g. Príznaky boli obmedzené na vracanie, ataxiu a miernu dezorientáciu.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na liečbu predávkovania metronidazolom. V prípadoch podozrenia na masívne predávkovanie sa má začať symptomatická a podporná liečba. V prípade potreby možno metronidazol účinne eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, imidazolové deriváty, ATC kód: J01XD01

Mechanizmus účinku

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

Vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou (FK/FD)

Účinnosť metronidazolu závisí najmä od pomeru maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (*minimum inhibitory concentration*, MIC) pre daný mikroorganizmus.

Hraničné hodnoty (Breakpoints)

Pri testovaní metronidazolu sa používajú obvyklé série riedení. Na rozlíšenie citlivých mikroorganizmov od rezistentných bola stanovená nasledujúca MIC:

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

$C \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

Antimikrobiálne spektrum

- Bežne citlivé druhy (percento nad 90 %):

Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*

- Rezistentné druhy (približne okolo 50 %):

Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus

- Druhy, ktoré nie sú vždy citlivé (Percento sa líši. Citlivosť sa nedá určiť bez antibiogramu):

Bifidobacterium, Eubacterium

- Antiparazitický účinok:

Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.

Metronidazol sa dlhodobo používa na liečbu trichomonálnych infekcií urogenitálneho traktu, amébiázy a giardiózy. Metronidazol je tiež účinný proti obligátnym anaeróbnym baktériám, pričom minimálna inhibičná koncentrácia a minimálna baktericídna koncentrácia sú si veľmi blízke, čo vedie k rýchlemu terapeutickému účinku. Metronidazol je neúčinný proti aeróbnym mikroorganizmom.

Klinické skúsenosti ukázali, že metronidazol je dobre tolerovaný. Jeho plazmatické a tkanivové koncentrácie sú oveľa vyššie ako tie, ktoré sú potrebné pre úspešnú antimikrobiálnu liečbu. Okrem toho metronidazol prechádza hematoencefalickou bariérou a jeho terapeutické koncentrácie vo väčšine telesných tekutín (napr. sliny, žlč, moč, plodová voda, mlieko a abscesový hnis) sú obzvlášť vysoké.

Mechanizmy rezistencie na metronidazol

Mechanizmy rezistencie na metronidazol sú objasnené iba čiastočne.

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

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

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

Prevalencia získanej rezistencie sa u jednotlivých druhov môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času. Z tohto dôvodu by na adekvátnu liečbu závažných infekcií mali byť k dispozícii špecifické miestne informácie ohľadom rezistencie. Ak existujú 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 diagnostika vrátane stanovenia druhu mikroorganizmu a jeho citlivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej intravenózne infúzii 500 mg metronidazolu je priemerná plazmatická koncentrácia po 20 minútach 18 µg/ml.

Infúzia metronidazolu každých 8 hodín vedie k priemernej plazmatickej koncentrácii 18 µg/ml.

Infúzia metronidazolu každých 12 hodín vedie k priemernej plazmatickej koncentrácii 13 µg/ml.

Distribúcia

Difúzia je rýchla a významná v pľúcach, obličkách, pečeni, koži, žlči, slinách, telesných tekutinách a vaginálnej tekutine.

Metronidazol prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Väzba na plazmatické bielkoviny je menej ako 10 %.

Biotransformácia

Metronidazol sa metabolizuje na dva metabolity, ktoré majú 10 až 30 % antibakteriálnej aktivity pôvodnej zlúčeniny.

Eliminácia

Polčas eliminácie je približne 8 – 10 hodín.

Približne 60 – 80 % metronidazolu sa vylučuje močom, pričom približne 20 % v nezmenenej forme. Spôsobuje zmenu farby moču na červenú alebo hnedú.

Malé množstvá metronidazolu (6 – 15 %) sa vylučujú stolicou.

Metronidazol sa rýchlo odstraňuje počas hemodialýzy, pričom polčas rozpadu sa skracuje na 2,5 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ukázalo sa, že metronidazol je mutagénny pre baktérie *in vitro*.

V testoch *in vivo* na myšiach, ktorým bol intraperitoneálne alebo perorálne podávaný metronidazol v dávkach do 1 500 a 2 000 mg/kg, metronidazol nevytváral mikrojadrá v polychromatických erythrocytoch kostnej drene. Pri týchto dávkach sa nepozorovali žiadne zjavné známky klinickej toxicity.

V kultivovaných ľudských periférnych krvných lymfocytoch metronidazol nevyvolával chromozómové abnormality ani pri najvyšších testovaných koncentráciách 10 mM, s metabolickou aktiváciou alebo bez nej.

Karcinogénny potenciál perorálneho metronidazolu bol skúmaný na potkanoch, myšiach a škrečkoch. Tieto štúdie ukázali, že perorálne podávaný metronidazol zvyšuje výskyt pľúcnych nádorov v myšiach a iných nádorov vrátane nádorov pečene u potkanov. Naproti tomu, tieto zistenia neboli potvrdené v dvoch celoživotných štúdiách karcinogenity na škrečkoch. Jedna štúdia preukázala významné zvýšenie výskytu UV-indukovaných kožných nádorov u bezsrstých myší liečených metronidazolom intraperitoneálne (15 µg/g telesnej hmotnosti a denne počas 28 týždňov).

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne teratogénne ani iné embryotoxické účinky.

Po opakovanom podávaní metronidazolu potkanom počas 26 – 80 týždňov sa testikulárna a prostatická dystofia pozorovala iba pri vysokých dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný

hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát (na úpravu pH)

kyselina citrónová, monohydrát (na úpravu pH)

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal (fľaša) je vyrobený z polyetylénu s nízkou hustotou (*low-density polyethylene*, LDPE) bez prísad. Fľaša sa formuje, plní a utesňuje v jednom nepretržitom integrovanom pracovnom cykle s použitím technológie vyfukovania, napĺňania a utesňovania (*blow-fill-seal*). Na vonkajšej strane hrdla fľaše je gumený disk upevnený polyetylénovým viečkom. Viečko je navrhnuté ako dvojportové viečko vrátane jedného portu na pridávanie liekov a jedného portu pre infúziu hadičku.

Jedna škatuľa obsahuje 1 alebo 10 fliaš.

1 x 100 ml, 10 x 100 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky. Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Použite len v prípade, ak je roztok číry a bezfarebný alebo jemne žltkastý a ak fľaša a uzáver nie sú poškodené.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa,
Taxiarches, Trikala,
421 00, Grécko

tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0217/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026