

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metronidazolu.

Jedna lahvička (100 ml roztoku) obsahuje 500 mg metronidazolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje

Chlorid sodný 7,4 mg

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného 1,5 mg

Obsah elektrolytů (ve 100 ml):

Sodík 14 mmol

Chloridy 13 mmol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metronidazol B. Braun je indikován k léčbě a profylaxi následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí:

Léčba infekcí způsobených anaerobními bakteriemi (viz bod 5.1.):

- infekce centrálního nervového systému (např. absces mozku, meningitida),
infekce dolních cest dýchacích (např. nekrotizující pneumonie, aspirační pneumonie, plicní absces),
- endokarditida,
- infekce dutiny břišní a peritonea, jaterní absces, hnisavá onemocnění dutiny břišní a pánevní,
- gynekologické infekce (např. endometritida, stavy po hysterektomii nebo císařském řezu, puerperální sepse),
- infekce ve stomatologické oblasti,
- infekce kostí a kloubů (např. osteomyelitida),
- plynatá sněť,
- Lemierreův syndrom,
- léčba pacientů s bakteriemií vzniklou v souvislosti s jakoukoli infekcí uvedenou výše.

U smíšených infekcí s účastí aerobních bakterií se musí navíc s přípravkem Metronidazol B. Braun použít vhodná antibiotika k léčbě aerobních infekcí.

Perioperační profylaxe anaerobních infekcí

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

V úvahu je nutné vzít oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je upraveno podle individuální odpovědi pacienta na léčbu, podle věku a tělesné hmotnosti a podle typu a závažnosti onemocnění.

Má se řídit následujícími doporučeními:

Dospělí a dospívající

Léčba anaerobních infekcí

500 mg (100 ml) každých 8 hodin. Alternativně může být podáváno 1000 mg – 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 musí být dokončena přibližně 1 hodinu před operací. Dávka se opakuje po 8 a 16 hodinách.

Pediatrická populace

Léčba anaerobních infekcí

- Děti ve věku > 8 týdnů až 12 let:
Obvyklá denní dávka je 20 - 30 mg/kg těl. hm. a den jako jedna dávka, nebo rozdělená do dílčích dávek 7,5 mg/kg těl. hm. každých 8 hodin. Tuto denní dávku lze zvýšit na 40 mg/kg těl. hm. v závislosti na závažnosti infekce.
- Děti ve věku < 8 týdnů:
15 mg/kg těl. hm. jako jedna dávka denně nebo rozdělená do dílčích dávek 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin.
- Novorozenci v gestačním věku < 40 týdnů:
Protože se metronidazol může v organismu během prvního týdne života hromadit, je nutno po několika prvních dnech léčby zkontrolovat koncentraci metronidazolu v séru.

Délka léčby je obvykle 7 dní.

Profylaxe pooperačních infekcí způsobených anaerobními bakteriemi:

- Děti ve věku < 12 let:
20 - 30 mg/kg těl. hm. jako jedna dávka podaná 1 - 2 hodiny před operací
- Novorozenci v gestačním věku < 40 týdnů:
10 mg/kg těl. hm. jako jednorázová dávka před operací

Porucha funkce ledvin

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

Pacientům léčeným hemodialýzou se má ve dnech, kdy dialýza probíhá, podat běžná dávka metronidazolu až po jejím provedení, aby se vyrovnaly ztráty metronidazolu vzniklé během tohoto procesu.

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

Porucha funkce jater

Protože při těžké poruše funkce jater je prodloužený poločas metronidazolu v séru a plazmatická clearance je 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 infuze.

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

Metronidazol B. Braun může být také před podáním naředěn přidáním do i.v. nosného roztoku (viz kompatibilní roztoky v bodě 6.6.).

Současné předepsané 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

V případech těžké poruchy funkce jater nebo při poruše hematopoiezy (např. granulocytopenii) má být přípravek Metronidazol B. Braun podáván pouze v případech, kdy očekávaný přínos výrazně převyšuje potencionální 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 proto být podáván s opatrností pacientům s hepatální encefalopatií (viz bod 4.2).

Pacientům s aktivním nebo chronickým onemocněním periferního a centrálního nervového systému, se metronidazol kvůli riziku zhoršení nemoci, má podávat pouze v případech, kdy očekávaný přínos výrazně převyšuje potencionální riziko.

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

V případě těžkých hypersenzitivních reakcí (např. anafylaktického šoku) musí být léčba přípravkem Metronidazol B. Braun okamžitě přerušena a započato s intenzivní léčbou, prováděnou školenými pracovníky.

Těžký přetrvávající průjem se může objevit během léčby nebo v následujících týdnech v důsledku možné pseudomembranózní enterokolitidy (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 léky s antiperistaltickým účinkem.

Závažné kožní reakce

U metronidazolu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Většina hlášených případů SJS se vyskytla během 7 týdnů od zahájení léčby metronidazolem. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích těchto onemocnění a mají být pečlivě monitorováni s ohledem na kožní reakce. Pokud jsou přítomné příznaky SJS, TEN nebo AGEP (např. příznaky podobné chřipce spolu s progresivní kožní vyrážkou často s puchýři nebo slizničními lézemi), má být léčba okamžitě vysazena a zvážena alternativní terapie.

Délka léčby metronidazolem nebo léky obsahujícími jiné nitroimidazoly nemá překročit 10 dnů. Pouze ve specifických vybraných případech, je-li to nezbytně zapotřebí, může být léčba prodloužena, ale musí být provázena patřičným klinickým a laboratorním sledováním. Opakování léčby musí být omezeno na minimum a pouze pro zvláštní, vybrané případy. Toto 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.

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. Metronidazol se u této skupiny pacientů nemá používat, pokud přínos nepřeváží riziko a pouze tehdy, jestliže není k dispozici alternativní léčba. Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí, které je nutné opakovat i během léčby a po jejím ukončení, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálního rozmezí nebo dokud není dosaženo výchozích hodnot. Jestliže dojde během léčby ke značnému zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, má být podávání léčivého přípravku ukončeno.

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

Prodloužená léčba metronidazolem může být provázena depresí kostní dřeně, což vede k poruše hematopoiezy. Projevy viz bod 4.8. Během prodloužené léčby je nutné pečlivě monitorovat krevní obraz.

Pacienti mají být varováni, že metronidazol může ztmavit moč.

Pacienti mají být informováni, aby během léčby metronidazolem a po dobu nejméně 48 hodin po ní nekonsumovali alkohol (viz bod 4.5).

Zvláštní upozornění/opatření týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje 322 mg sodíku ve 100 ml, což odpovídá 16,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá podle WHO 241,5 % doporučeného maximálního denního příjmu potravou.

Léčivý přípravek je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba zvážit u osob s dietou s nízkým obsahem sodíku.

Interference s laboratorními testy

Metronidazol interferuje se spektrofotometrickým stanovením hladin ALT, AST, LDH, triacylglycerolů a glukosy ve smyslu snížení hodnot.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léčivými přípravky

Alkohol

Metronidazol inhibuje alkoholdehydrogenázu a ostatní enzymy zprostředkovávající oxidaci alkoholu. U pacientů léčených metronidazolem a konzumujících alkohol byly pozorovány nežádoucí účinky, podobné těm, které se objevují ve spojení s disulfiramem, tj. zrudnutí v obličeji, bolesti hlavy, nauzea, úporné zvracení, břišní diskomfort, pocení (viz bod 4.4.).

Disulfiram

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

Busulfan

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

Takrolimus

Současné podávání s metronidazolem může vést ke zvýšení koncentrace takrolimu v krvi. Předpokládaným mechanismem je inhibice metabolismu takrolimusu v játrech pomocí CYP 450 3A4. Takrolimus v krvi a renální funkce musí být často kontrolovány a podle nich upraveno dávkování, zejména při zahájení či ukončování léčby metronidazolem u pacientů, kterým je takrolimus podáván ve stabilních dávkách.

Kumarinové deriváty

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

Lithium

Při současném podávání metronidazolu a lithiových 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 u pacientů léčených lithiem monitorovány, pokud souběžně dostávají metronidazol.

Fenytoin

Metronidazol inhibuje metabolismus současně podávaného fenytoinu, tj. plazmatické koncentrace fenytoinu jsou zvýšené. Na druhou stranu při současném podávání s fenytoinem je účinnost metronidazolu snížena.

Barbituráty

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

Fluoruracil

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

Cimetidin

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

Karbamazepin

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

Cyklosporin

Během současné léčby cyklosporinem a metronidazolem existuje riziko zvýšení sérových koncentrací cyklosporinu. Je nutná častá kontrola cyklosporinu a kreatininu.

Amiodaron

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

Mofetil-mykofenolát

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečné použití metronidazolu během těhotenství nebylo doloženo. Některé studie ukazují zvýšený počet malformací. V pokusech na zvířatech nevykazoval metronidazol teratogenní účinek (viz bod 5.3). Během prvního trimestru má být přípravek Metronidazol B. Braun použit pouze k léčbě závažných, život ohrožujících infekcí v případě, kde není žádná bezpečnější alternativa. Během druhého a třetího trimestru má být také přípravek Metronidazol B. Braun použit k léčbě infekcí pouze, převyšuje-li přínos jednoznačně možné riziko.

Kojení

Vzhledem k tomu, že metronidazol prostupuje do lidského mateřského mléka a vzhledem k průkazu karcinogenity metronidazolu u některých druhů zvířat (viz bod 5.3) a nejasnému riziku u člověka se přípravek nemá podávat kojícím ženám. Pokud je jeho podání nezbytné, má být kojení během léčby přerušeno. Vzhledem k prodlouženému poločasu metronidazolu se má kojení po skončení léčby metronidazolem obnovit nejdříve až po 2-3 dnech.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují potenciální negativní vliv metronidazolu na mužský reprodukční systém pouze v případech, kdy byly podávány vysoké dávky, významně přesahující maximální doporučenou dávku pro člověka (viz bod 5.3.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I v případě správného používání může metronidazol změnit reaktivitu do té míry, že může být narušena schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Toto platí ve zvýšené míře na počátku léčby nebo v kombinaci s konzumací alkoholu. Pacienti mají být informováni o možném

riziku ospalosti, závratí, zmatenosti, ataxie, halucinací, křečích nebo přechodné poruše zraku, má jim být doporučeno, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se takové příznaky objeví.

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 genitální kandidovou superinfekci. Mezi nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky patří anafylaxe, včetně anafylaktického šoku, závažné kožní reakce, encefalopatie, křeče, pseudomembranózní kolitida a v případě dlouhotrvající léčby je nezbytné pomýšlet na riziko neuropatie a možný útlum krvetvorby.

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

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)

Poruchy krve a lymfatického systému

<u>Velmi vzácné:</u>	Pokles počtu leukocytů a trombocytů během léčby metronidazolem (leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, trombocytopenie), pancytopenie.
<u>Není známo:</u>	Aplastická anémie.

Poruchy nervového systému

<u>Velmi vzácné:</u>	Encefalopatie, bolest hlavy, ospalost, závrať, subakutní cerebrální syndrom (poruchy rovnováhy a pohybu, ataxie, dysartrie, nystagmus, třes), aseptická meningitida.
<u>Není známo:</u>	Somnolence nebo insomnie, myoklonus, křeče, periferní neuropatie projevující se jako parestezie, bolest, abnormální pocity na kůži, brnění končetin.

Poruchy oka

<u>Velmi vzácné:</u>	Poruchy vidění (diplopie, myopie).
<u>Není známo:</u>	Okulogyrická krize, optická neuropatie/neuritida.

Poruchy ucha

<u>Není známo:</u>	Porucha sluchu / ztráta sluchu (včetně senzorineurální), tinitus.
--------------------	---

Srdeční poruchy

<u>Vzácné:</u>	Změny na EKG například prodloužení QT intervalu.
----------------	--

Gastrointestinální poruchy

<u>Není známo:</u>	Zvracení, nauzea, průjem, glositida a stomatitida, říhání s pocitem hořkosti v ústech, tlak v epigastriu, kovová pachut', povlak jazyka. Dysfagie (způsobená účinkem metronidazolu na centrální nervovou soustavu), pankreatitida.
--------------------	---

Poruchy ledvin a močových cest

<u>Méně časté:</u>	Tmavé zbarvení moče (způsobené metabolity metronidazolu).
--------------------	---

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

<u>Velmi vzácné:</u>	Artralgie, myalgie.
----------------------	---------------------

Infekce a infestace

<u>Časté:</u>	Genitální superinfekce kmeny <i>Candida</i> .
---------------	---

Vzácné: Pseudomembranózní kolitida, která se může objevit během léčby nebo po léčbě a která se projevuje jako těžký přetrvávající průjem (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: Iritace žíly (až tromboflebitida) po intravenózní aplikaci.
Stavy slabosti, horečka.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Zvýšení hladiny aminotransferáz a bilirubinu v séru.

Není známo: Hepatitida, žloutenka.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: Alergické kožní reakce, např. pruritus, kopřivka.
Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4).

Není známo: Erythema multiforme.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce: anafylaxe až anafylaktický šok.

Není známo: Lehké až středně těžké hypersenzitivní reakce, např. kožní reakce, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: Anorexie.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Psychotické poruchy, včetně stavů zmatenosti, halucinace.

Není známo: Deprese.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Symptomy

Jako známky a příznaky předávkování se mohou objevit nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v bodě 4.8.

Humánní letální dávka není známa.

V ojedinělých případech po perorálním podávání metronidazolu v dávce 6 - 10,4 g každý druhý den po dobu 5–7 dní byly pozorovány neurotoxicke projevy včetně křečí a periferní neuropatie.

Po jednorázovém podání 15 g metronidazolu se objevila nauzea, zvracení a ataxie.

Léčba

Neexistuje žádná specifická léčba nebo antidota při předávkování metronidazolem. V případě nutnosti může být metronidazol účinně eliminován hemodialýzou. Peritoneální dialýza není účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, imidazolové deriváty
ATC kód: JOIXD01

Mechanismus účinku

Metronidazol sám o sobě je neúčinný. Jedná se o stabilní sloučeninu schopnou pronikat do mikroorganismů. Za anaerobních podmínek se působením mikrobiální pyruvát-ferredoxin oxidoreduktázy metronidazol mění na nitroso-radikály, které působí na DNA, přičemž dochází k oxidaci ferredoxinu a flavodoxinu. Nitroso-radikály tvoří adukty se základními páry DNA, čímž dochází ke štěpení řetězce DNA a následně k buněčné smrti mikroorganismu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost metronidazolu závisí zejména na kvocientu maximální koncentrace v séru ($C_{\max}$) minimální inhibiční koncentrace (MIC) relevantní pro příslušný mikroorganismus.

Hraniční hodnoty

K testování metronidazolu se používají obvyklé série ředění. K rozlišení citlivých mikroorganismů od mikroorganismů rezistentních byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace:

EUCAST (Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti, verze 11) hraniční hodnoty oddělující citlivé (S) od rezistentních organizmů (R) jsou následující:

Organismus	Citlivý	Rezistentní
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/ml	> 2 mg/l
Ostatní gram pozitivní anaeroby (mimo <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram negativní anaeroby	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Body zlomu, které nesouvisí s druhem	IE ²	IE ²

¹ Hraniční hodnota je založena na epidemiologické mezní hodnotě (ECOFF), která odlišuje populaci divokého typu od izolátů se získanou rezistencí.

² IE = Insufficient Evidence (nedostatečné důkazy), že organismus nebo skupina je vhodným cílem pro léčbu daným přípravkem. MIC s komentářem, ale bez doprovodné kategorizace S, I nebo R může být hlášena.

Seznam citlivých a rezistentních mikroorganismů:

Obecně citlivé druhy
Anaeroby
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> [°]
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]

<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. °
Ostatní mikroorganismy
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Druhy, u kterých může být problém se získanou rezistencí
Gramnegativní aeroby
<i>Garnerella vaginalis</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ¹

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

° V době uveřejnění těchto tabulek nebyla k dispozici novější data. V základní literatuře, publikovaných standardních odkazech a doporučeních terapie se citlivost příslušných kmenů předpokládá.

¹ Míra rezistence u pacientů po jedné předchozí léčbě již $\geq 50\%$.

^Δ Používají se pouze u pacientů alergických na penicilin.

Mechanismus rezistence na metronidazol

Mechanismus rezistence na metronidazol je známý pouze zčásti.

Předpokládané mechanismy rezistence k metronidazolu zahrnují:

1. pozměněné membránové proteiny ovlivňující permeabilitu
2. snížená aktivity pyruvát/ferredoxin oxidoreduktázy
3. přeměna metronidazolu pomocí nitroimidazol-reduktázy na méně toxické sloučeniny (netvoří se nitroso radikály) -nižší interakce s DNA
4. produkce inaktivujících enzymů

U *H. pylori* je rezistence na metronidazol způsobena mutacemi genu, který kóduje NADPH nitroreduktázu. Tyto mutace vedou k výměně aminokyselin, přičemž dochází k inaktivaci enzymu. Proto se krok aktivace metronidazolu na aktivní nitroso-radikál neuskuteční.

Kmeny *Bacteroides*, které jsou rezistentní na metronidazol, mají geny kódující nitroimidazolové reduktázy, které konvertují nitroimidazoly na aminoimidazoly. 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 odbornou radu. 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 rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu a perorální biologická dostupnost po perorálním podání je > 90 %. V důsledku toho stejná dávka v mg podaná i.v. a perorálně vede k podobné expozici (AUC) při změně mezi intravenózním a perorálním podáváním. Jelikož se Metronidazol B. Braun podává intravenózně, jeho biologická dostupnost je 100 %.

Distribuce

Po injekčním podání je metronidazol do tělesných tkání distribuován ve velkém rozsahu. Metronidazol se objeví ve většině tělesných tkání a tekutin včetně žluči, kostí, cerebrálního abscesu, cerebrospinálního moku, jater, slin, ejakulátu a vaginálního sekretu a dosahuje podobných koncentrací jako v plazmě. Také prostupuje přes placentu a je přítomen v mléce kojících matek v koncentracích odpovídajících sérovým koncentracím. Vazba na bílkoviny je nižší než 20 % zdánlivý distribuční objem se pohybuje od 0,65 do 0,71 l/kg u novorozenců a 0,51 až 1,1 l/kg u dospělých.

Biotransformace

Metronidazol je metabolizován v játrech oxidací postranních řetězců a tvorbou glukuronidů. Mezi jeho metabolity patří produkty oxidace kyselin, hydroxyderiváty a glukuronidy. Hlavním metabolitem v séru je hydroxylovaný metabolit, hlavním metabolitem v moči je metabolit kyseliny. Hlavní metabolit metronidazolu 2-hydroxy methyl-5-nitroimidazol (hydroxymetabolit) vykazuje 30–68% antimikrobiální aktivitu ve srovnání s metronidazolem.

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin vede ke zpomalenému vylučování pouze nevýznamného stupně. Poločas eliminace metronidazolu zůstává v přítomnosti renálního selhání nezměněn, avšak u těchto pacientů dochází k hromadění metabolitů metronidazolu. Klinický význam této skutečnosti v současné době není znám.

Opožděnou plazmatickou clearance a prodloužený poločas v séru (až 30 hodin) lze očekávat při těžkých poruchách funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

U psů se toxický účinek po opakovaných dávkách projevil ataxií a třesem. Při výzkumech na opicích, po podávání delším než 1 rok, byl prokázán nárůst hepatocelulární degenerace závislý na dávce.

Mutagení a tumorigenní potenciál

Metronidazol měl prokazatelně karcinogenní účinky u myši a potkanů po dlouhodobém perorálním podávání, podobné studie u křečků však přinesly negativní výsledky. Epidemiologické studie nepřinesly žádný jednoznačný důkaz zvýšeného karcinogenního rizika u člověka.

Byl prokázán mutagení účinek metronidazolu na bakterie *in vitro*. Studie prováděné na buňkách savců *in vitro* a na buňkách hlodavců nebo lidských buňkách *in vivo* však nepřinesly dostatečný důkaz mutagenních účinků. Některé studie vykazovaly mutagení účinky, jiné byly negativní.

Reprodukční toxicita

Po opakovaném podávání metronidazolu potkanům po dobu 26 až 80 týdnů, byla dystrofie varlat a prostaty pozorována pouze v případě vysokých dávek.
Při výzkumu u potkanů a králíků nebyl pozorován žádný teratogenní nebo embryotoxický účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný.
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného.
Monohydrát kyseliny citronové.
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před otevřením

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření

Veškerý nepoužitý obsah musí být zlikvidován a nesmí být uchováván pro pozdější použití.

Doba použitelnosti po zředění podle návodu

Z mikrobiologického hlediska musí být roztok použit okamžitě.
Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření, rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání zředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPE lahvička s víčkem se dvěma otvory vyplněnými pryžovou zátkou a uzavřenými hliníkovou fólií.
Velikost balení: 10 x 100 ml, 20 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

Ostatní doporučení pro použití:

Pouze pro jednorázové použití. Lahvičku a veškerý nespotebovaný obsah po použití zlikvidujte.

Pro přípravu infuzního roztoku může být přípravek zředěn roztokem 0,9 % chloridu sodného nebo 5% glukózy.

Při přípravě je nutné dodržovat všechna pravidla aseptické přípravy.

Roztok při použití musí být čirý a bezbarvý nebo lehce nažloutlý a lahvička ani její uzávěr nesmí jevit viditelné známky poškození.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Německo

Poštovní adresa:
34209 Melsungen, Německo

Telefon: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/406/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 7. 10. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 5. 2023