

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

METRONIDAZOLE Polpharma 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje metronidazolum 5 mg (500 mg ve 100 ml roztoku).

Pomocná látka se známým účinkem: přípravek obsahuje sodík. Jeden ml roztoku obsahuje 3,1 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Popis přípravku: čirý, nepatrně žlutozelený roztok, téměř bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek METRONIDAZOLE Polpharma infuzní roztok je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí:

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

- dutiny břišní a peritonea, abdominálních a jaterních abscesů
- orgánů malé pánve, např. endometritidy, ovariální nebo salpingeálního abscesu, pooperační infekce
- kůže, kostí, dolních cest dýchacích (pneumonie, plicního emfyzému a abscesu
- CNS, např. meningitidy nebo abscesu mozku
- endokarditidy

Léčba pacientů s bakteriemií vzniklou v souvislosti s jakoukoli infekcí uvedenou výše.

U smíšených infekcí s účastí aerobních bakterií se má metronidazol používat v kombinaci s dalšími antibiotiky.

Peroperační profylaxe anaerobních infekcí

Přípravek snižuje incidenci pooperačních infekcí vyvolaných anaeroby, zejména při operacích tlustého střeva, apendektomii nebo gynekologických operacích.

Při použití metronidazolu je vždy nutné vzít v úvahu lokální i doporučení pro správné použití antimikrobiálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen k léčbě hospitalizovaných nemocných.

Roztok přípravku METRONIDAZOLE Polpharma se nesmí mísit s jinými léčivy.

Během podávání metronidazolu se do infuze nesmí přidávat jiná léčiva. Pacienti mají být převedeni na perorální formu metronidazolu, co nejdříve je to možné.

Obvyklé doporučené dávkování je následující:

Léčba anaerobních infekcí

Dospělí a dospívající nad 12 let

100 ml 0,5% roztoku metronidazolu (500 mg metronidazolu) intravenózně každých 8 hodin.

Děti ve věku >8 týdnů až 12 let:

Obvyklá denní dávka je 20–30 mg/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách na 7,5 mg/kg každých 8 hodin. Denní dávku je možné zvýšit na 40 mg/kg v závislosti na závažnosti infekce.

Děti ve věku <8 týdnů:

15 mg/kg v jedné dávce denně nebo v rozdělených dávkách 7,5 mg/kg každých 12 hodin.

U novorozenců v gestačním věku <40 týdnů může nastat během prvního týdne života akumulace dávky, a proto je po několika dnech léčby doporučeno monitorovat koncentrace metronidazolu v séru.

Rychlost infuze nesmí překročit 5 ml/min.

Maximální intravenózní dávka metronidazolu pro dospělé je 4 g/den.

Přípravek se podává obvykle po dobu 7 dní, ačkoli v léčbě těžkých infekcí vyvolaných anaerobními bakteriemi se může podávat delší dobu (viz též bod 4.4).

Profylaktické podávání proti pooperačním infekcím způsobeným anaerobními bakteriemi

Podávání se zahajuje 5–10 minut před operací.

Dospělí a dospívající nad 12 let

100 ml 0,5% roztoku metronidazolu (500 mg metronidazolu) intravenózně v pomalé kapénkové infuzi.

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

Děti ve věku <12 let:

20–30 mg/kg v jedné dávce podané 1–2 hodiny před operací.

Novorozenci v gestačním věku <40 týdnů:

10 mg/kg tělesné hmotnosti v jedné dávce před operací.

Způsob podání

Po zkontrolování neporušenosti vaku a odlepení ochranné fólie se vak připojí k intravenóznímu setu s dvoucestnou jehlou.

Roztok zbylý po skončení infuze se nesmí znovu použít.

Jsou-li patrné viditelné změny v roztoku, přípravek se nesmí použít.

Porucha funkce jater

Biologický poločas v séru je prodloužený a plazmatická clearance se snižuje u těžké poruchy funkce jater a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater budou nutné nižší dávky (viz bod 5.2). U pacientů s hepatální encefalopatií mají být denní dávky sníženy na jednu třetinu a mohou být podávány jednou denně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U této skupiny pacientů jsou k dispozici omezené údaje. Tyto údaje neukazují na potřebu snížení dávky (viz bod 5.2).

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují intermitentní peritoneální dialýzu (IDP) nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) není nutná žádná běžná úprava dávky.

Starší pacienti

Přípravek se má podávat s opatrností u starších pacientů, zvláště pokud jsou podávány vysoké dávky.

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

Obecné

Pacienti mají být informováni, že metabolity metronidazolu mohou způsobit ztmavnutí moči.

Závažné kožní reakce

U metronidazolu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, jako jsou akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN) (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 a mají být pečlivě monitorováni s ohledem na kožní reakce. Pokud jsou přítomné příznaky AGEP, SJS nebo TEN (např. příznaky podobné chřipce spolu s progresivní kožní vyrážkou často s puchýři nebo slizničními lézemi), má být léčba okamžitě vysazena a zvážena alternativní terapie.

Poruchy nervového systému

Pacienti, u kterých se objeví během intravenózního podání metronidazolu neurologické nežádoucí účinky, musí být pečlivě sledováni. Pokud je třeba u těchto nemocných pokračovat v léčbě metronidazolem, je třeba zvážit, zda přínos léčby je vyšší než případné riziko opakovaného podání. (viz bod 4.8.)

Vzhledem k riziku zhoršení příznaků má být metronidazol u pacientů s aktivními nebo chronickými těžkými onemocněními periferních a centrálních nervových systémů používán pouze tehdy, pokud jejich očekávané přínosy jasně převažují nad potenciálními riziky.

Hypersenzitivní reakce

V průběhu léčby se mohou vyskytnout závažné, život ohrožující hypersenzitivní reakce. V případě výskytu závažných hypersenzitivních reakcí (např. anafylaktický šok, viz také bod 4.8) musí být léčba přípravkem Metronidazol Polpharma okamžitě přerušena a musí být zahájena urgentní léčba kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky.

Pseudomembranózní kolitida

Těžký přetrvávající průjem, který se objevuje během léčby nebo následujících týdnů, může být způsobem pseudomembranózní kolitidou (ve většině případů způsobenou bakterií *Clostridium difficile*), viz bod 4.8. Toto střevní onemocnění vyvolané antibiotickou léčbou může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou odpovídající léčbu. Pseudomembranózní kolitida v souvislosti s léčbou antibiotiky byla zaznamenána téměř u všech antibiotik, včetně metronidazolu, a může být, co se závažnosti týče, od mírné po život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podání metronidazolu (viz bod 4.8). Je nutné zahájení specifické léčby pro infekci způsobenou bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Krevní dyskrázie

Pacienti, u kterých byly před a po podání metronidazolu nalezeny závažné odchylky krevním obrazem a v bílé krevní řadě, musí být v případě nutnosti opakovaného podání pečlivě sledováni.

Prodloužená léčba metronidazolem může být provázena depresí kostní dřeně, což vede k poruše hematopoézy. Projevy viz bod 4.8. Během prodloužené léčby musí být monitorován krevní obraz.

V ojedinělých případech může dlouhodobé užívání metronidazolu způsobit reverzibilní aplastickou anémii. Pokud existuje klinické podezření na tento nežádoucí účinek, doporučuje se přerušit podávání metronidazolu a zvolit alternativní léčbu.

Intenzivní nebo prodloužená léčba metronidazolem

Pokud je nutná dlouhodobá léčba metronidazolem, musí lékař pamatovat na možnost vzniku periferní neuropatie nebo leukopenie. Oba účinky jsou obvykle reverzibilní. Režimy s vysokými dávkami souvisely s přechodnými epileptiformními záchvaty. Opatrnost je nutná u pacientů s aktivním onemocněním centrálního nervového systému kromě mozkového abscesu.

Pokud se metronidazol podává déle než 10 dní, je sledování krevního obrazu nezbytné a pacienti mají být monitorováni s ohledem na nežádoucí účinky, jako jsou periferní nebo centrální neuropatie (jako jsou parestezie, ataxie, závratě, záchvaty s křečemi) (viz bod 4.8).

Intenzivní nebo dlouhodobá léčba metronidazolem má být prováděna pouze za podmínek pečlivého sledování klinických účinků a laboratorní kontroly pod dohledem odborníka.

Léčba má být opakována pouze v odůvodněných případech.

Tato omezení jsou nutná, protože nelze vyloučit poškození lidských zárodečných buněk a studie na zvířatech ukázaly zvýšení incidence určitých typů nádorů.

Kandidózy

Po podání metronidazolu může dojít k rozvoji kandidózy v dutině ústní, vagině nebo gastrointestinálním traktu. Tyto stavy vyžadují adekvátní léčbu.

Alkohol

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

Látky prodlužující QT interval

V případě nutnosti podat současně s metronidazolem látky prodlužující QT interval (amiodaron, astemizol, terfenadin) má být pacient informován, aby okamžitě kontaktoval lékaře při pocitech závratě, mdlobách, palpitacích, nepravidelném srdečním rytmu, respirační insuficienci nebo pokud u něj došlo k přechodné ztrátě vědomí (viz bod 4.5).

Kortikosteroidy nebo omezení sodíku

Metronidazol se má podávat opatrně nemocným současně léčeným kortikosteroidy a nemocným se sklony k otokům, neboť přípravek obsahuje relativně významné množství sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,1 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,15% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 310 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) ve 100 ml roztoku, což odpovídá 15,51% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek lze ředit.

Při výpočtu celkového obsahu sodíku připraveného roztoku je třeba vzít v úvahu obsah sodíku v ředicím roztoku. Podrobné informace o obsahu sodíku v ředicím roztoku použitém k naředění přípravku naleznete v souhrnu údajů o přípravku použitého ředicího roztoku.

Poruchy funkce jater

Metronidazol je metabolizován hlavně oxidací v játrech. Podstatná porucha clearance metronidazolu může nastat při pokročilé poruše funkce jater. K významné akumulaci může dojít u pacientů s hepatální encefalopatií a výsledné vysoké plazmatické koncentrace metronidazolu mohou přispět k příznakům encefalopatie. Metronidazol proto má být podáván s opatrností u pacientů s hepatální encefalopatií (viz bod 4.2).

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 léčby nepřeváží její 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 (viz bod 4.8) oznámili neprodleně svému lékaři a aby přestali metronidazol používat.

Laboratorní testy

Pokud je laboratorní stanovení ALT, AST, LDH, triacylglycerolů a glukózy založeno na bazi měření absorbance v UV spektru, metronidazol může toto stanovení ovlivnit. V takovém případě mohou být získány falešně negativní výsledky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kumarinové deriváty

Současná léčba s metronidazolem může zesílit antikoagulační účinek těchto léků a zvýšit riziko krvácení v důsledku snížené degradace v játrech. Může být nutná úprava dávky antikoagulancia.

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

Během současného podávání disulfiramu a metronidazolu může dojít k rozvoji zmatenosti a akutní psychózy, proto se tyto léčivé látky nemají podávat současně. Metronidazol se může podávat dva týdny po vysazení disulfiramu.

Barbituráty

Fenobarbital může zvýšit hepatální metabolismus metronidazolu, což snižuje jeho eliminační poločas na 3 hodiny.

Fenytoin

Metronidazol inhibuje metabolismus současně podávaného fenytoinu, tj. plazmatická koncentrace fenytoinu se zvyšuje. Na druhé straně se účinnost metronidazolu snižuje při současném podávání fenytoinu.

Lithium

U pacientů léčených vysokými dávkami solí lithia může při krátkodobé léčbě metronidazolem dojít ke zvýšení sérových koncentrací lithia, zvýšení jeho toxicity a může dojít k poškození ledvin. Léčba lithiem se má snížit nebo vysadit před podáváním metronidazolu. Během společného podávání těchto léčiv je třeba často sledovat sérové hladiny lithia, elektrolytů a kreatininu.

Amiodaron

Při současném podávání metronidazolu a amiodaronu bylo hlášeno prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Pokud se amiodaron používá v kombinaci s metronidazolem, může být vhodné provádět monitorování QT intervalu na EKG. Pacienti léčení ambulantně mají být informováni, aby kontaktovali ihned lékaře, pokud se objeví příznaky torsade de pointes.

Astemizol, terfenadin

Objevily se izolované zprávy o prodloužení QT intervalu a komorových arytmií u pacientů léčených metronidazolem. Teoreticky může současné podávání s jinými látkami, které prodlužují QT interval, vést k aditivním účinkům.

Pokud je nutné podávat tyto látky současně s metronidazolem, má být pacient informován, aby kontaktoval ihned lékaře, pokud se objeví symptomatické změny srdečního rytmu (viz bod 4.4).

Cimetidin

Současné podávání cimetidinu může snížit eliminaci metronidazolu v izolovaných případech a následně může vést ke zvýšení koncentrací metronidazolu v séru.

Fluoruracil

Metronidazol snižuje clearance fluoruracilu a může proto vést ke zvýšené toxicitě fluoruracilu.

Cyklosporin

Pacienti léčení cyklosporinem mají riziko zvýšených hladin cyklosporinu v séru.

Pokud je nutné současné podávání, mají být pečlivě monitorovány sérové hladiny cyklosporinu a kreatininu.

Busulfan

Plazmatické hladiny busulfanu mohou být zvýšené při současném podávání metronidazolu, což může vést k závažné toxicitě busulfanu. Mechanismus interakcí nebyl popsán. V důsledku možné závažné toxicity a mortality související se zvýšenými hladinami busulfanu v plazmě nemá být současné podávání prováděno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Metronidazol prochází placentární bariérou.

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

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

Kojení

Metronidazol a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány mateřským mlékem a byly detekovány v plazmě kojených dětí, jejichž matky byly metronidazolem léčeny (viz bod 5.2).

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, je třeba kojení přerušit, Vzhledem k prodlouženému poločasů metronidazolu se má kojení po skončení léčby metronidazolem obnovit až po 2–3 dnech.

Fertilita

Studie na zvířatech ukazují možný negativní vliv metronidazolu na mužský reprodukční systém (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o možném riziku ospalosti, závratí, zmatenosti, ataxii, halucinací, křečí nebo přechodné poruchy zraku a 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 používáním vysokých dávek. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnují bolest hlavy, iritace žíly po intravenózní aplikaci, nauzeu, zvracení, bolesti břicha, kovovou pachut', průjem a riziko neuropatie v případě dlouhotrvající léčby.

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: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Infekce a infestace

Vzácné: genitální superinfekce kmeny *Candida*, pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: pokles počtu leukocytů a trombocytů během léčby metronidazolem (pancytopenie, granulocytopenie, trombocytopenie)

Není známo: agranulocytóza, aplastická anémie (viz bod 4.4)

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: anorexie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: lehké až středně těžké hypersenzitivní reakce, např. pruritus, urtika; těžké akutní systémové hypersenzitivní reakce: anafylaxe až anafylaktický šok (viz bod 4.4)

Není známo: angioedém, léková horečka, erythema multiforme

Psychiatrické poruchy

Méně časté: podrážděnost

Velmi vzácné: halucinace, stavy zmatenosti

Není známo: deprese

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Velmi vzácné: křeče, encefalopatie, subakutní cerebelární syndrom (např. ataxie, dysartrie, porucha chůze, nystagmus a třes), které mohou vymizet po ukončení podávání léku, ospalost, závratě

Není známo: insomnie, aseptická meningitida, periferní neuropatie, která se projevuje jako parestezie, bolest, neobvyklé pocity na kůži, brnění končetin

Poruchy oka

Velmi vzácné: poruchy zraku, jako jsou diplopie a myopie, které jsou ve většině případů přechodné, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, změny barevného vidění

Není známo: optická neuropatie/neuritida

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: porucha sluchu/ztráta sluchu (včetně senzorineurální), tinitus

Srdeční poruchy

Není známo: prodloužení QT intervalu

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: zvracení, nauzea, průjem, glositida a stomatitida, říhání s pocitem hořkosti v ústech, tlak v epigastriu, ztráta chuti k jídlu, kovová pachuť, povlak jazyka

Není známo: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin aminotransferáz a bilirubinu v séru

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Není známo: toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom. Viz bod 4.4.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: artralgie, myalgie

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: dysurie, cystitida, inkontinence moče, tmavé zbarvení moče (způsobené metabolity metronidazolu)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: iritace žíly (až tromboflebitida) po intravenózní aplikaci

Vzácné: stavy slabosti

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).

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 účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

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 neurotoxické projevy včetně křečí a periferní neuropatie.

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

Léčba předávkování:

Pro předávkování metronidazolem není k dispozici specifické antidotum.

V případě předávkování je léčba symptomatická a podpůrná. V případě nutnosti může být metronidazol efektivně vyloučen hemodialýzou. Peritoneální dialýza však není účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Metronidazol (derivát nitroimidazolu) je chemoterapeutický lék s antiprotozoálním účinkem.

Mechanismus účinku

Metronidazol snadno proniká do jednobuněčných organismů, protozoí a bakterií a neproniká snadno do savčích buněk. Oxidoredukční potenciál metronidazolu je nižší než potenciál ferredoxinu, proteinu transportujícího elektrony. Tento protein je přítomen v anaerobních organismech a v organismech chudých na kyslík. Rozdíl potenciálů vyvolává redukci metronidazolové nitroskupiny. Reaktivní meziproducty způsobují přerušení řetězce DNA v těchto organismech.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Hraniční hodnoty

Pro testování metronidazolu platí obvyklé řady ředění. Byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace pro rezistentní mikroorganismy:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 7.1, March 2017)
hraniční hodnoty oddělující citlivé (S) od rezistentních (R) mikroorganismů jsou následující:

Mikroorganismus	Citlivý	Rezistentní
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
Jiné grampozitivní anaeroby	≤4 mg/l	>4 mg/l
Gramnegativní anaeroby	≤4 mg/l	>4 mg/l

¹ Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických mezních hodnotách (ECOFF), které rozlišují izoláty divokého typu od izolátů se sníženou citlivostí

Seznam citlivých a rezistentních mikroorganismů:

Obecně citlivé druhy
Anaeroby
<i>Clostridium difficile</i> .°
<i>Clostridium perfringens</i> °Δ
<i>Fusobacterium</i> spp.°
<i>Peptoniphilus</i> spp.°
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°
<i>Porphyromonas</i> spp.°
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.°
<i>Bacteroides fragilis</i>
Jiné mikroorganismy
<i>Entamoeba histolytica</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> °
Druhy, u kterých může být problém získaná rezistence
Gramnegativní aeroby

<i>Helicobacter pylori</i>
Anaeroby

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

° V době publikace těchto tabulek nebyly dostupné žádné aktualizované údaje. V základní literatuře, publikovaných standardních odkazech a doporučeních pro léčbu se citlivost těchto kmenů předpokládá.

^ Pouze pro použití u pacientů s alergií na penicilin

Mechanismus rezistence na metronidazol

Mechanismus rezistence na metronidazol je chápán stále pouze částečně.

Navrhované mechanismy rezistence na metronidazol zahrnují:

1. Snížená absorpce léku nebo zvýšené vylučování z buňky
2. Snížená aktivace metronidazolu/ změna v biologickém cíli
3. Zvýšení schopnosti vychytávání kyslíku (SOD / kataláza / peroxidáza)
4. Zvýšená aktivita enzymů pro opravu DNA.

Kmeny *Bacteroides* rezistentní na metronidazol mají geny, které kódují nitroimidazolové reduktázy, které jsou odpovědné za konverzi nitroimidazolů na aminoimidazoly. Tvorba antibakteriálních účinných nitroso- radikálů je tak inhibována.

Metronidazol je často používán v léčebných režimech pro *H. pylori*, mikroaerofilní bakterii, ale rezistence na léčivo je častá. Na rozdíl od anaerobů je u *H. pylori* redukce metronidazolu zprostředkována hlavně na kyslík necitlivou NADPH nitroreduktázou kódovanou *rdxA* genem. U kmenů rezistentních na metronidazol byly identifikovány různé mutace zahrnující gen *rdxA*. Tyto mutace jsou rozpoznávány jako hlavní mechanismus udělující rezistenci na metronidazol u *H. pylori*.

Existuje kompletní zkřížená rezistence mezi metronidazolem a dalšími nitroimidazolovými deriváty (tinidazol, ornidazol, nimorazol). Prevalence získané rezistence jednotlivých druhů se může lišit v závislosti na regionu a čase. Proto mají být pro odpovídající léčbu závažných infekcí k dispozici specifické lokální informace týkající se rezistence. Pokud existuje pochybnost o účinnosti metronidazolu v důsledku lokální rezistence, je třeba vyhledat pomoc odborníka. Zvláště v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je nutná mikrobiologická diagnóza, včetně stanovení druhů mikroorganismů a jejich citlivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetická data byla připravena na podkladu literárních přehledů.

Absorpce

Metronidazol se rychle 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 mezi intravenózním a perorálním podáváním. Vzhledem k tomu, že infuzní roztok metronidazolu o koncentraci 0,5 mg/ml je podáván intravenózně, je biologická dostupnost 100%.

Distribuce

Metronidazol je po injekci rozsáhle distribuován v tělních tkáních. Objevuje se ve většině tělních tkání a tekutin, včetně kostí, žluči, mozkomíšního moku, jater, slin, semenné tekutiny a vaginálního sekretu. Rovněž probíhá difuze přes placentu a objevuje se v mateřském mléku kojících matek v koncentracích odpovídajících koncentraci v séru. Vazba bílkovin 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. Po podání jednorázové dávky 500 mg jsou průměrné maximální koncentrace metronidazolu v plazmě přibližně 14–18 mikrogramů/ml dosaženy na konci 20minutové infuze. Plazmatické koncentrace metronidazolu při ustáleném stavu přibližně 17, resp. 13 mikrogramů/ml jsou dosaženy po podání metronidazolu každých 8, resp. 12 hodin.

Biotransformace

Přibližně 30–60 % metronidazolu podaného intravenózně se metabolizuje hydroxylací, oxidací a konjugací s glukuronovou kyselinou. Hlavní metabolit metronidazolu 2-hydroxymetronidazol má rovněž antibakteriální a antiprotozoální účinky.

Eliminace

Přibližně 80 % látky se vyloučí v moči a méně než 10 % v nezměněné formě. Malá množství se vylučují játry. Poločas eliminace je 8 (6–10) hodin.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin zpomaluje vylučování pouze nepatrně. Poločas eliminace metronidazolu zůstává nezměněn v případě poruchy funkce ledvin; u těchto pacientů však dochází k ukládání metabolitů metronidazolu. Klinický význam této skutečnosti v současné době není znám.

Při těžké poruše funkce jater lze očekávat prodlouženou plazmatickou clearance a prodloužený eliminační poločas (až 30 hodin).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

V alespoň 6 studiích u myši, včetně studie, v níž byl metronidazol zvířatům aplikován intermitentně (každé 4 týdny), byla hlavním účinkem metronidazolu podpora vzniku plicních tumorů. Po velmi vysokých dávkách (500 mg/kg/den) došlo i ke statisticky významnému zvýšení incidence maligních tumorů jater u myších samců. Navíc v jedné studii, v níž byl myším metronidazol aplikován v potravě po celou dobu života, došlo ke zvýšení incidence maligních lymfomů a plicních neoplasmů. V dlouhodobých studiích, v nichž byl potkanům aplikován metronidazol perorálně, došlo ke statisticky významnému zvýšení incidence různých neoplasmů u samic, a to zvláště tumorů prsních žláz a jater. Ve dvou studiích kancerogenity, které byly provedeny po celou dobu života u křečků, nebyl prokázán kancerogenní účinek metronidazolu.

Mutagenita

Bylo prokázáno, že metronidazol je mutagenní u bakterií *in vitro*. Studie provedené na savčích buňkách *in vitro* a rovněž *in vivo* u potkanů poskytují nejednoznačné výsledky mutagenního potenciálu metronidazolu.

Reprodukční toxicita

Publikované studie reprodukční toxicity poukazují na hormonální disturbance s ovlivněním fertility u potkanů.

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

U potkanu nebo králíků nebyla pozorována teratogenita ani embryotoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát kyseliny citronové
dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s ostatními léčivými látkami.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyethylenový obal s Insocap adaptérem obsahující 100 ml roztoku.
Velikost balení: 1x100 ml, 40x100 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

METRONIDAZOLE Polpharma ve 100 ml polyethylenovém vaku je připraven k použití. Po zkontrolování neporušenosti vaku a odlepení ochranné fólie zaveďte infuzní set s dvojcestnou jehlou. Roztok zbylý po ukončení infuze se již nesmí použít. Přípravek se nesmí použít v případě zjištění viditelných změn v roztoku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/109/86-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8.7.1992
Datum posledního prodloužení registrace: 23.4.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 1. 2023