

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 500 mg metronidazola.

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg metronidazola.

Pomožna snov z znanim učinkom: zdravilo vsebuje 13,51 mmol (ali 310,58 mg) natrija na 100 ml. 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,14 mmol (3,11 mg) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, skoraj brezbarvna do blede rumena raztopina brez vidnih delcev.

pH: 4,5–6,0

Osmolalnost: 270–310 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje je indicirano pri odraslih in otrocih za preprečevanje in zdravljenje okužb, ki so dovzetne za anaerobne mikroorganizme oziroma pri katerih obstaja sum, da so taki organizmi povzročitelji okužbe (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

- Preprečevanje pooperativnih okužb, kjer pričakujemo, da so povzročitelji anaerobne bakterije (ginekološke in intraabdominalne operacije)
- Zdravljenje peritonitisa, abscesa v možganih, nekrotizirajoče pljučnice, osteomielitisa, poporodne sepse, medeničnega abscesa in okužb pooperativnih ran, pri katerih smo izolirali patogene anaerobe.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki je povezana s katero koli od zgoraj naštetih okužb.

Pri mešanih aerobno-anaerobnih okužbah je treba poleg zdravila Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje uporabiti ustrezne antibiotike za zdravljenje aerobne okužbe.

Profilaktična uporaba je vedno indicirana pred operacijami z visokim tveganjem anaerobnih okužb (ginekološke in intraabdominalne operacije).

- Huda črevesna in jetrna amebiaza

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti prilagojeno bolnikovemu individualnemu odzivu na zdravljenje, njegovi starosti in telesni masi ter vrsti in resnosti bolezni.

Upoštevati je treba naslednja navodila za odmerjanje:

Odrasli in mladostniki:

Amebiaza

1,50 g na dan (500 mg trikrat na dan, intravensko infundiranje).

Pri jetrni amebiazi je treba v fazi abscesa le-tega odstraniti sočasno z zdravljenjem z metronidazolom.

Trajanje zdravljenja: 5–10 dni

Zdravljenje anaerobnih okužb

500 mg (100 ml) vsakih 8 ur. Alternativno lahko dajemo 1000 mg do 1500 mg na dan v obliki enkratnega odmerka.

Trajanje zdravljenja je odvisno od njegovega učinka. V večini primerov bo zadostovalo 7 dni zdravljenja. Če je klinično indicirano, lahko z zdravljenjem nadaljujemo, čeprav zdravljenje običajno ne bi smelo trajati več kot 10 dni. (Glejte tudi poglavje 4.4.)

Preprečevanje pooperativnih okužb, ki jih povzročajo anaerobne bakterije:

500 mg, pri čemer odmerjanje zaključimo približno eno uro pred kirurškim posegom. Odmerek ponovimo po 8 in 16 urah.

Starejši:

Previdnost je potrebna pri starejših, še posebej pri visokih odmerkih, čeprav je na voljo malo podatkov o spremembi odmerka.

Pediatrična populacija:

Amebiaza

35 do 50 mg/kg/dan intravensko, razdeljeno v 3 odmerke v trajanju 5 do 10 dni. Maksimalnega dnevnega odmerka 2.400 mg/dan ni dovoljeno preseči.

Pri jetrni amebiazi je treba v fazi abscesa le-tega odstraniti sočasno z zdravljenjem z metronidazolom.

Zdravljenje anaerobnih okužb

- Otroci, stari od 8 tednov do 12 let:

Običajen dnevni odmerek je 20–30 mg na kg telesne mase (TM) na dan, ki ga apliciramo kot enkratni odmerek ali razdeljenega v odmerke po 7,5 mg na kg TM vsakih 8 ur. Dnevni odmerek lahko glede na resnost okužbe povečamo na 40 mg na kg TM.

- Novorojenčki in dojenčki, mlajši od 8 tednov:

15 mg na kg TM na dan, ki ga apliciramo kot enkratni dnevni odmerek ali pa v dveh odmerkih po 7,5 mg na kg TM vsakih 12 ur.

- Pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo manj kot 40 tednov, lahko v prvem tednu življenja pride do akumulacije metronidazola, zato je po nekaj dneh zdravljenja priporočljivo spremljanje serumskih koncentracij metronidazola.

Zdravljenje običajno traja 7 dni.

Preprečevanje pooperativnih okužb, ki jih povzročajo anaerobne bakterije

- Otroci, mlajši od 12 let:
20–30 mg/kg TM kot enkratni odmerek, apliciran 1 do 2 uri pred kirurškim posegom
- Novorojenčki z gestacijsko starostjo manj kot 40 tednov:
10 mg/kg TM kot enkratni odmerek pred kirurškim posegom

Bolniki z ledvično insuficienco

Za to skupino bolnikov so na voljo le omejeni podatki. Ti podatki ne kažejo na potrebo po zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih na hemodializi moramo običajni odmerek na dializne dni načrtovati po hemodializi, da nadomestimo med postopkom izgubljeni metronidazol.

Rutinska prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z odpovedjo ledvic, ki se zdravijo z intermitentno peritonealno dializo (IDP) ali s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD).

Bolniki z jetrno insuficienco

Ker se pri hudi jetrni insuficienci serumska razpolovna doba podaljša in pride do zakasnitve plazemskega očistka, potrebujejo bolniki s hudim obolenjem jeter manjše odmerke (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z jetrno encefalopatijo je treba dnevni odmerek zmanjšati na eno tretjino in ga je mogoče aplicirati enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

intravenska uporaba

Vsebino ene plastenke je treba infundirati počasi intravensko, tj. največ 100 ml v najmanj 20 minutah, praviloma pa v eni uri.

Sočasno predpisane antibiotike je treba aplicirati ločeno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na metronidazol ali druge derivate nitroimidazola ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Redno klinično in laboratorijsko spremljanje (vključno s celotno krvno sliko) svetujemo v primeru visokega odmerka ali daljšega zdravljenja, v primeru predhodne krvne diskrazije, v primeru hude okužbe in hude jetrne insuficience.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali z okrnjeno hematopoezo (npr. pri granulocitopeniji) lahko metronidazol uporabimo samo, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Metronidazol se v glavnem presnavlja z oksidacijo v jetrih. Občutno poslabšanje očistka metronidazola se lahko pojavi v prisotnosti napredovale jetrne insuficience. Večje kopičenje se lahko pojavi pri bolnikih z jetrno encefalopatijo, posledične visoke plazemske koncentracije metronidazola pa lahko prispevajo k simptomom encefalopatije. Zato je potrebna previdnost pri uporabi metronidazola pri bolnikih z jetrno encefalopatijo (glejte poglavje 4.2).

Zaradi tveganja za poslabšanje bolezni je treba metronidazol pri bolnikih z aktivnimi ali hudimi kroničnimi boleznimi perifernega in centralnega živčnega sistema uporabljati le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z metronidazolom, so poročali o epileptičnih napadih, mioklonusu in periferni nevropatiji, za katero je značilna otrplost ali parestezija okončin. Pojav nenormalnih nevroloških znakov zahteva takojšno oceno razmerja med koristmi in tveganji nadaljnega zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij (npr. anafilaktičnega šoka; glejte tudi poglavje 4.8) moramo takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje ter začeti z uveljavljenim urgentnim zdravljenjem, ki ga vodi usposobljeno zdravstveno osebje.

Huda persistentna diareja, ki se pojavi med zdravljenjem ali v naslednjih tednih, je lahko posledica psevdomembranskega kolitisa (v večini primerov ga povzroča *Clostridioides difficile*), glejte poglavje 4.8. Ta črevesna bolezen, ki jo povzroča zdravljenje z antibiotiki, lahko ogroža življenje in zahteva takojšnje ustrezno zdravljenje. Bolniki ne smejo prejemati zdravil, ki zmanjšujejo peristaltiko.

Zdravljenje z metronidazolom ali zdravili, ki vsebujejo druge nitroimidazole, ne sme trajati več kot 10 dni. Obdobje zdravljenja se sme podaljšati samo v specifičnih elektivnih primerih in če je to nujno potrebno. Pri tem je potrebno ustrezno klinično in laboratorijsko spremljanje bolnika. Ponovno zdravljenje je treba čim bolj omejiti in ga uporabiti samo za specifične elektivne primere. To omejitev je treba strogo upoštevati, ker ni mogoče zanesljivo izključiti možnosti mutagenega delovanja metronidazola in ker so v raziskavah na živalih opazili porast incidence določenih tumorjev.

Dolgotrajno zdravljenje z metronidazolom je lahko povezano z depresijo kostnega mozga, kar vodi do motenj v hematopoezi. Za manifestacije glejte poglavje 4.8. Pri dolgotrajnem zdravljenju moramo skrbno spremljati krvno sliko.

To zdravilo vsebuje 310,58 mg natrija na 100 ml, kar je enako 15,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Vpliv na laboratorijske teste

Metronidazol vpliva na encimsko-spektrofotometrično določitev vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), laktat-dehidrogenaze (LDH), trigliceridov in glukoza-heksokinaze in sicer zmanjša njihove vrednosti (lahko celo do vrednosti nič).

Metronidazol ima visoko absorbanco pri valovni dolžini, pri kateri se določa nikotinamidadeninukleotid (NADH). Metronidazol lahko tako zakrije povečanje vrednosti jetrnih encimov pri metodah, ki potekajo kontinuirano in temeljijo na zmanjšanju reducirane oblike NADH v končni točki. Poročali so o neobičajno nizkih vrednostih jetrnih encimov, vključno z vrednostmi nič.

Bolnike je treba opozoriti, da lahko metronidazol potemni urin.

Hepatotoksičnost pri bolnikih s Cockaynovim sindromom

Ob uporabi zdravil, ki vsebujejo metronidazol za sistemsko zdravljenje, so pri bolnikih s Cockaynovim sindromom poročali o primerih resne hepatotoksičnosti/akutne odpovedi jeter, vključno s primeri s smrtnim izidom z zelo hitrim pojavom po začetku zdravljenja. Pri tej populaciji se metronidazol ne sme uporabljati, razen če predvidena korist odtehta tveganje in če ni na voljo drugega zdravljenja. Neposredno pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in po koncu zdravljenja je treba izvajati preiskave delovanja jeter, dokler njihovo delovanje ne doseže normalnih vrednosti ali dokler niso dosežene izhodiščne vrednosti. Če preiskave delovanja jeter med zdravljenjem pokažejo izrazito povišane vrednosti, je treba uporabo zdravila prekiniti. Bolnikom s Cockaynovim sindromom je treba svetovati, naj svojega zdravnika nemudoma obvestijo o vseh simptomih morebitne poškodbe jeter in prenehajo jemati metronidazol (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Amiodaron

Pri sočasni uporabi metronidazola in amiodarona so poročali o podaljšanem intervalu QT in aritmiji *torsade de pointes*. Če se amiodaron uporablja v kombinaciji z metronidazolom, je primerno spremljanje intervala QT na EKG. Ambulantnim bolnikom moramo pojasniti, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo simptomi, ki bi lahko kazali na pojav *torsade de pointes*, na primer omotica, palpitacije ali sinkopa.

Barbiturati

Fenobarbital lahko poveča presnovo metronidazola v jetrih, kar skrajša njegovo biološko razpolovno dobo na 3 ure.

Busulfan

Sočasna uporaba z metronidazolom lahko znatno poveča plazemske koncentracije busulfana. Mehanizem interakcije ni opisan. Zaradi potencialno hude toksičnosti in smrtnosti, ki sta povezani s povečanimi plazemskimi koncentracijami busulfana, se moramo izogibati njegovi sočasni uporabi z metronidazolom.

Karbamazepin

Metronidazol lahko zavira presnovo karbamazepina in posledično poveča njegove plazemske koncentracije.

Cimetidin

Sočasna uporaba cimetidina lahko v posameznih primerih zmanjša izločanje metronidazola in tako povzroči, da se koncentracija metronidazola v serumu poveča.

Kontraceptivi

Nekateri antibiotiki lahko v nekaterih izjemnih primerih zmanjšajo učinek kontraceptivov preko vpliva na bakterijsko hidrolizo steroidnih konjugatov v črevesju, kar zmanjša reabsorpcijo nekonjugiranega steroida. Plazemske koncentracije aktivnega steroida se zmanjšajo. Ta neobičajna interakcija se lahko pojavi pri ženskah, ki v veliki meri izločajo steroidne konjugate preko žolča. O primerih neučinkovitosti peroralnih kontraceptivov so poročali pri različnih antibiotikih, npr. ampicilinu, amoksicilinu, tetraciklinih in tudi metronidazolu.

Kumarinski derivati

Sočasno zdravljenje z metronidazolom lahko poveča antikoagulantni učinek in poveča tveganje za krvavitve, kar je posledica zmanjšane razgradnje v jetrih. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulanta.

Ciklosporin

Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom in metronidazolom obstaja tveganje za povečanje serumskih koncentracij ciklosporina. Potrebno je pogosto spremljanje koncentracij ciklosporina in kreatinina.

Disulfiram

Sočasna uporaba disulfirama lahko povzroči stanja zmedenosti ali celo psihotične reakcije, zato se moramo sočasni uporabi teh dveh zdravil izogibati.

Fluorouracil

Metronidazol zavira presnovo sočasno uporabljenega fluorouracila, zato se poveča plazemska koncentracija fluorouracila.

Litij

Previdnost je potrebna pri jemanju metronidazola hkrati z litijevimi solmi, saj so med zdravljenjem z metronidazolom opazili povišane serumske koncentracije litija. Pred uporabo metronidazola je treba zmanjšati ali ukiniti jemanje litija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z litijem in hkrati prejemajo metronidazol, je treba spremljati plazemske koncentracije litija, kreatinina in elektrolitov.

Mofetilmikofenolat

Zdravila, ki spremenijo črevesno floro (npr. antibiotiki), lahko zmanjšajo peroralno biološko uporabnost zdravil, ki vsebujejo mikofenolno kislino. Pri sočasnem zdravljenju s protimikrobnimi zdravili je priporočljivo skrbno klinično in laboratorijsko spremljanje znakov zmanjšanja imunosupresivnega učinka mikofenolne kisline.

Fenitoin

Pri sočasni uporabi metronidazol zavira presnovo fenitoina; plazemska koncentracija fenitoina se poveča. Poleg tega je pri sočasni uporabi s fenitoinom zmanjšana tudi učinkovitost metronidazola.

Takrolimus

Sočasna uporaba z metronidazolom lahko poveča krvne koncentracije takrolimusa. Predviden mehanizem interakcije je preko zaviranja jetrne presnove takrolimusa preko CYP 3A4. Krvne koncentracije takrolimusa in delovanje ledvic moramo pogosto preverjati ter po potrebi ustrezno prilagoditi odmerjanje, predvsem ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z metronidazolom pri bolnikih s stabilnim režimom zdravljenja s takrolimusom.

Druge oblike interakcij

Alkohol

Med zdravljenjem z metronidazolom se je treba izogniti pitju alkoholnih pijač, ker se lahko pojavijo neželeni učinki, npr. omotica in bruhanje (disulfiramski učinek).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Glejte poglavje 4.5 »Kontraceptivi«.

Nosečnost

O varnosti uporabe metronidazola v času nosečnosti ni dovolj podatkov. Podatki o uporabi v zgodnji nosečnosti so si še posebej nasprotujoči. Nekatere študije so pokazale povečano pogostnost malformacij. V poskusih na živalih metronidazol ni imel teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). V prvem trimesečju nosečnosti se lahko zdravilo Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje uporablja samo za zdravljenje življenja ogrožajočih okužb, če ni na voljo varnejše alternative. V drugem in tretjem trimesečju nosečnosti se lahko zdravilo Metronidazol Noridem Enterprises 5 mg/ml raztopina za infundiranje uporablja tudi za zdravljenje drugih okužb, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Ker se metronidazol izloča v materino mleko, je treba med zdravljenjem prenehati dojit. Zaradi dolge biološke razpolovne dobe metronidazola sme ženska znova začeti dojit šele 2 do 3 dni po koncu zdravljenja z metronidazolom.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale morebitni negativni vpliv metronidazola na reprodukcijski sistem pri samcih le pri velikih odmerkih, ki so bili precej večji od priporočenega odmerka pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojev

Čeprav so pogoji dajanja zdravila nezdržljivi z upravljanjem vozil in strojev, je treba bolnike opozoriti na morebitno tveganje za omotico, zmedenost, halucinacije, epileptične napade ali motnje vida in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavijo naštetе težave.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so predvsem povezani z dolgotrajno uporabo ali visokimi odmerki. Najpogosteje opaženi neželeni učinki so navzea, neobičajen okus v ustih in tveganje za pojav nevropatije pri dolgotrajnem zdravljenju.

Spodaj so navedeni izrazi za opis pogostnosti neželenih učinkov:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\ 000$)
- neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10\ 000$)	Neznana (Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	Superinfekcije s kandido (npr. genitalne okužbe)	Psevdomembranski kolitis, ki se lahko pojavi med zdravljenjem ali po njem in se kaže kot huda trdovratna driska. Podrobnosti glede urgentnega zdravljenja so navedene v poglavju 4.4.		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Granulocitopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija. Glejte poglavje 4.4	Levkopenija, aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema		Hude akutne sistemske preobčutljivostne		Blage do zmerne preobčutljivostne reakcije, npr.

		reakcije: od anafilaksije do anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.4)		kožne reakcije (glejte »Bolezni kože in podkožja« v nadaljevanju) Angioedem
Presnovne in prehranske motnje				Anoreksija
Psihiatrične motnje			Psihotorične motnje, vključno s stanjem zmedenosti, halucinacije	Depresija
Bolezni živčevja			Encefalopatija, povišana telesna temperatura, glavobol, motnje vida in gibanja, ataksija, disartrija, vrtoglavica, dremavost, omotica, krči	<ul style="list-style-type: none"> • Zaspanost ali nespečnost, mioklonus, epileptični napadi, periferna nevropatija, ki se kaže kot parestezija, bolečine, občutek ščemenja in mravljinčenja v okončinah, aseptični meningitis. • Če se pojavijo epileptični napadi ali znaki periferne nevropatije ali encefalopatije, je treba o njih takoj obvestiti lečečega zdravnika. Glejte poglavje 4.4
Očesne bolezni			Motnje vida, npr. diplopija, miopija	Okulogirna kriza Optična nevropatija/nevritis (posamezni primeri)
Srčne bolezni		Spremembe EKG kot zmanjšanje vala T		
Bolezni prebavil				Bruhanje, navzea, diareja, glositis stomatitis, spahovanje z okusom, pritisk v epigastriju, kovinski okus, obložen jezik Disfagija (zaradi učinka

				metronidazola na osrednji živčni sistem)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			<ul style="list-style-type: none"> • Nenormalne vrednosti jetrnih encimov in bilirubina • Hepatitis, zlatenica, pankreatitis 	
Bolezni kože in podkožja			Alergijske kožne reakcije, npr. pruritus, urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom	Toksična epidermalna nekroliza Multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Mialgija, artralgijska	
Bolezni sečil			Temno obarvan urin (zaradi presnovka metronidazola)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				Draženje vene (vse do tromboflebitisa) po i.v. infundiranju Stanje oslabelosti, povišana telesna temperatura

Pri bolnikih s Cockaynovim sindromom so poročali o primerih hude ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutne odpovedi jeter, vključno s primeri s smrtnim izidom z zelo hitrim pojavom po uvedbi sistemskega zdravljenja z metronidazolom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov so pri otrocih enaki kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kot znaki in simptomi prevelikega odmerka se lahko pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.8. Pri poskusih samomora in nenamerne prevelikega odmerjanja so poročali o posameznih odmerkih metronidazola do 12 g.

Simptomi so bili omejeni na bruhanje, ataksijo in rahlo dezorientiranost.

Zdravljenje

Za izrazito preveliko odmerjanje metronidazola ni posebnega zdravljenja ali antidota. Če je treba, je mogoče metronidazol učinkovito odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, derivati imidazola, oznaka ATC: J01XD01

Mehanizem delovanja

Sam metronidazol je neučinkovit. Je stabilna spojina, ki lahko prehaja v mikroorganizme. V anaerobnih pogojih iz metronidazola pod vplivom piruvat-feredoksin-oksido-reduktaze ter ob oksidaciji feredoksina in flavodoksina nastajajo nitrozo radikali, ki delujejo na DNA. Nitrozo radikali tvorijo adukte z baznimi pari DNA, kar vodi do preloma verige DNA in posledično celične smrti.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Delovanje metronidazola je odvisno od koncentracije. Učinkovitost metronidazola je predvsem odvisna od kvocienta med največjo serumsko koncentracijo (c_{max}) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za določen mikroorganizem.

Mejne vrednosti

Za testiranje metronidazola so uporabili običajne serije redčitev. Za ločevanje med občutljivimi in odpornimi mikroorganizmi so določili naslednje minimalne inhibitorne koncentracije:

Mejne vrednosti za ločevanje med občutljivimi in odpornimi organizmi po podatkih odbora EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, različica 13.1, junij 2023*) so naslednje:

Organizem	Občutljiv	Odporen
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹ Mejne vrednosti temeljijo na epidemioloških mejnih vrednostih (ECOFF), ki razlikujejo divji tip izolatov od tistih z zmanjšano občutljivostjo.

Seznam občutljivih in odpornih organizmov

Običajno občutljive vrste
Anaerobi
<i>Clostridioides 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>
Drugi mikroorganizmi
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
Gramnegativni aerobi
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobi

Prirojeno odporni organizmi
<i>Vsi obligatni aerobi</i>
Grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegativni mikroorganizmi
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

[°] V času objave teh preglednic ni bilo na voljo najnovejših podatkov. V primarni literaturi, standardnih priročnikih in priporočilih za zdravljenje se predvideva občutljivost teh sevov.

^Δ Uporabljati se sme le pri bolnikih, ki so alergični na penicilin.

Mehanizmi odpornosti na metronidazol

Mehanizmi odpornosti metronidazola so še vedno le delno znani. Sevi *Bacteroides*, ki so odporni na metronidazol, imajo gene, ki kodirajo za nitroimidazol reduktaze, ki pretvarjajo nitroimidazole do aminoimidazolov. Nastanek nitrozo radikalov z antibakterijskim delovanjem je tako inhibiran.

Med metronidazolom in drugimi nitroimidazolnimi derivati (tinidazol, ornidazol, nimorazol) je popolna navzkrižna odpornost. Prevalenca pridobljene odpornosti je pri različnih vrstah različna in je odvisna od regije in časa. Za ustrezno zdravljenje hudih okužb je še posebej pomembno, da so na voljo lokalne informacije o odpornosti. Če obstaja dvom o učinkovitosti metronidazola zaradi lokalno prisotnih odpornih mikroorganizmov, se morate posvetovati z izvedencem. V primerih hudih okužb ali neuspešnega zdravljenja je še posebej potrebna mikrobiološka diagnostika, ki vključuje določitev vrste mikroorganizma in njegovo občutljivost za metronidazol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metronidazol se hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta, zato je njegova biološka uporabnost po peroralnem jemanju višja od 90 %. Tako bo enak odmerek v mg povzročil podobno izpostavljenost (AUC) pri prehodu z intravenskega na peroralno odmerjanje.

Ker se zdravilo Metronidazol Noridem 5 mg/ml raztopina za infundiranje infundira intravensko, znaša njegova biološka uporabnost 100 %.

Porazdelitev

- Intravensko injiciranje 500 mg metronidazola pri enkratnem infundiranju povzroči povprečno najvišjo vrednost 18 mcg na ml ob koncu 20-minutnega infundiranja.
- Ponovni odmerek vsakih 8 ur povzroči enako povprečno najvišjo vrednost.
- Vnos vsakih 12 ur povzroči povprečno najvišjo vrednost 13 mcg na ml.
- Plazemski razpolovni čas je od 8 do 10 ur.
- Vezava na beljakovine v plazmi je nizka: manj kot 10 odstotkov.
- Difuzija je hitra in obsežna v pljučih, ledvicah, jetrih, koži, žolču, CSF, slini, semenski tekočini, vaginalnih izločkih.

Metronidazol prehaja v placento in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Proizvaja dva nekonjugirana presnovka, ki kažeta protibakterijsko učinkovitost (10 do 30 odstotkov).

Metronidazol se presnavlja v jetrih z oksidacijo stranske verige in nastankom glukuronida. Njegovi presnovki so kisli presnovek oksidacije, hidroksi derivat in glukuronid. Glavni presnovek v serumu je hidroksilirani presnovek, glavni presnovek v urinu pa kisli presnovek. Presnova poteka predvsem preko mikrosomske oksidaze citokroma P450 v jetrih.

Izločanje

Približno 80 % učinkovine se izloči z urinom, od tega manj kot 10 % kot nespremenjena oblika učinkovine zdravila. Majhna količina se izloči skozi jetra. Razpolovna doba izločanja je 8 (6–10) ur.

Značilnosti posebnih skupin bolnikov:

Ledvična insuficienca le nepomembno upočasni izločanje. Razpolovna doba metronidazola ostaja pri ledvični odpovedi nespremenjena, vendar takšni bolniki ohranijo presnovke metronidazola. Klinični pomen tega dejstva trenutno ni znan.

Pri hudi jetrni bolezni je pričakovati upočasnen očistek iz plazme in podaljšano razpolovno dobo v serumu (do 30 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V 12-mesečni študiji so pri ponavljajočih odmerkih opazili ataksijo in tremor pri psih ter od povečanja odmerka odvisno hepatocelularno degeneracijo pri opicah.

Mutageni in tumorogeni potencial

Metronidazol je bil mutagen pri bakterijah po nitro redukciji, vendar ni bil mutagen v celicah sesalcev *in vitro* ter *in vivo*. Prav tako niso zaznali poškodb DNA v limfocitih bolnikov, ki so se zdravili z metronidazolom.

Obstajajo dokazi, ki kažejo, da je metronidazol tumorogen pri miših in podganah. Pri miših se je povečala pojavnost pljučnih tumorjev (po peroralnem odmerjanju 3,1-kratnega najvišjega priporočenega odmerka metronidazola za človeka 1.500 mg/dan), vendar se ne zdi, da je vzrok genotoksični mehanizem, saj po visokih odmerkih metronidazola v različnih organih transgenih miših niso opazili nobenih sprememb v stopnjah mutacij.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in kuncih niso zaznali teratogenosti ali embriotoksičnosti.

Po tem, ko so podgane 26–80 tednov prejemale večkratne odmerke, so pri visokih odmerkih (14,2-kratnem do 28,5-kratnem najvišjem priporočenem odmerku metronidazola za človeka 1.500 mg/dan) opazili distrofijo mod in prostate.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
citronska kislina monohidrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev
Uporabiti takoj po prvem odprtju.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če redčenje raztopine poteka v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zatesnjena 100 ml polipropilenska plastenka, dodatno neprodušno zaprta z ulito plastično zaporko z gumijastim tesnilom in vlečnim obročem ali s plastično zaporko z vgrajenimi elastomeri (dvojna odprtina).

Pakirano po 10, 20 ali 24 plastenk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Preostalo raztopino zavržite. Ne uporabljajte, če vsebnik pušča ali če raztopina ni bistra.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nikozija, Ciper

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02628/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8.8.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.11.2023