

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metronidazol Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg metronidazola.

100 ml raztopine vsebuje 500 mg metronidazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje:

natrijev klorid	7,4 mg
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat	1,5 mg

Vsebnost elektrolitov (na 100 ml):

natrij	14 mmol
klorid	13 mmol

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rumenkasto obarvana vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje okužb, katerih povzročitelji so na metronidazol občutljivi mikroorganizmi (predvsem anaerobne bakterije).

Metronidazol je indiciran pri odraslih in otrocih v naslednjih primerih:

- okužbe osrednjega živčevja (npr. možganski absces, meningitis)
- okužbe pljuč in plevre (npr. nekrotizirajoča pljučnica, aspiracijska pljučnica, pljučni absces)
- endokarditis
- okužbe v prebavilih in predelu trebuha (npr. pri peritonitisu, jetrnem abscesu, pooperacijskih okužbah po operacijah kolona ali rektuma, purulentnih boleznih v trebuhu in mali medenici)
- ginekološke okužbe (npr. endometritis, po histerektomiji ali carskem rezu, porodna mrzlica, septična splav)
- okužbe v predelu ušes, nosu in žrela ali zob, ust in čeljusti (npr. Plaut-Vincentova angina)
- okužbe kosti in sklepov (npr. pri osteomielitisu)
- plinska gangrena
- septikemija s tromboflebitisom

Pri kombiniranih okužbah z aerobnimi in anaerobnimi mikroorganizmi je treba poleg zdravila Metronidazol Braun 5 mg/ml uporabiti tudi ustrezne antibiotike za zdravljenje aerobne okužbe.

Profilaktična uporaba je vedno indicirana pred operacijami, pri katerih obstaja veliko tveganje za anaerobne okužbe (ginekološke in intraabdominalne operacije).

Upoštevati moramo tudi uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Upoštevati je treba naslednja navodila za odmerjanje:

Odrasli in mladostniki (od 12. do 18. leta)

Zdravljenje anaerobnih okužb

Aplikacija odmerka 500 mg (100 ml) vsakih 8 ur. V tem primeru, če obstaja medicinska indikacija, lahko na začetku zdravljenja damo začetni odmerek 15 mg/kg telesne mase (TM).

Druga možnost je aplikacija enkratnega odmerka 1500 mg (300 ml).

Trajanje zdravljenja je odvisno od njegovega učinka. V večini primerov bo zadostovalo 7 dni zdravljenja. Če je klinično indicirano, se lahko zdravljenja nadaljuje tudi po tem (glejte tudi poglavje 4.4).

Preprečevanje pooperativnih okužb, ki jih povzročajo anaerobne bakterije:

Aplikacija odmerka 500 mg, ki jo moramo dati 1 uro pred operacijo. Odmerek lahko ponovno apliciramo po 8 in 16 urah glede na nacionalna priporočila.

Pediatrična populacija

Zdravljenje anaerobnih okužb

- Otroci, stari od 8 tednov do 12 let:
Običajen dnevni odmerek je 20 – 30 mg na kg TM na dan, ki ga apliciramo kot enkratni odmerek ali pa v več odmerkih po 7,5 mg na kg TM vsakih 8 ur. Dnevni odmerek lahko glede na resnost okužbe povečamo na 40 mg na kg TM.
- Otroci, 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, apliciram 1 – 2 uri pred operacijo
- Novorojenčki z gestacijsko starostjo manj kot 40 tednov:
10 mg/kg TM kot enkratni odmerek pred operacijo

Bolniki z ledvično insuficienco

Zmanjšanje odmerka ni potrebno, glejte poglavje 5.2.

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

Bolniki z jetrno insuficienco

Pri hudi jetrni insuficienci se serumska biološka razpolovna doba podaljša in plazemski očistek pa je zakasnen, zato bodo bolniki s hudim obolenjem jeter potrebovali manjše odmerke (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

intravenska uporaba

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

Zdravilo Metronidazol Braun 5 mg/ml je mogoče pred uporabo tudi razredčiti, tako da se zdravilo doda intravenskemu vehiklu, npr. 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze za infundiranje.

Sočasno predpisane antibiotike je treba aplicirati ločeno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na metronidazol, druge nitroimidazolske spojine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zaradi možnosti poslabšanja bolezni metronidazola ne smemo uporabljati pri bolnikih z aktivnimi ali s kroničnimi hudimi boleznimi perifernega in osrednjega živčnega sistema, razen 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 koristi in tveganji nadaljnjega zdravljenja.

V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij (npr. anafilaktični šok) moramo zdravljenje z zdravilom Metronidazol Braun 5 mg/ml takoj prekiniti 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 treba ustrezno klinično in laboratorijsko spremljanje bolnika. Ponovno zdravljenje je treba čimbolj 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.

Pojavijo se lahko neravnovesja normalne črevesne flore (prekomerna rast glivic/bakterij) in možne superinfekcije, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju z metronidazolom ali pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

Hudi kožni neželeni učinki – pri uporabi metronidazola so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reactions), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ter akutno generalizirano

eksantematozno pustulozo (AGEP – acute generalized exanthematous pustulosis). Simptomi so lahko resni in potencialno življenjsko ogrožajoči. Če se pojavijo simptomi ali znaki SCAR, takoj prekinite injiciranje metronidazola in uvedite ustrezno zdravljenje.

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.

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 metronidazola ne sme uporabljati, razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganja 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).

Posebna opozorila/previdnostni ukrepi v zvezi s pomožnimi snovmi

To zdravilo vsebuje 322 mg natrija na 100 ml, kar je enako 16 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Dnevni odmerek vsebuje 966 mg natrija na 300 ml, kar je enako 48 % 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-nikotinamidadenindinukleotidsokinaze in sicer zmanjša njihove vrednosti (lahko celo do vrednosti nič).

Metronidazol ima visoko absorbanco pri valovni dolžini, pri kateri se določa nikotinamidadenindinukleotid (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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Poročali so o podaljšanju intervala QT, zlasti pri sočasni uporabi metronidazola z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT. Pri sočasni uporabi metronidazola in amjodaronu so poročali o podaljšanju intervala QT, pri sočasni uporabi metronidazola in ciprofloksacina pa o pojavu torsade de pointes. Če se amjodaron ali ciprofloksacin uporablja v kombinaciji z metronidazolom, je lahko primerno spremljanje intervala QT na EKG. Ambulantnim bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se 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 značilno 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.

Antagonisti vitamina K

Sočasno zdravljenje z metronidazolom lahko poveča antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K, npr. kumarinskih derivatov, in poveča tveganje za krvavitve, kar je posledica zmanjšane razgradnje v jetrih. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulant.

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

Pri sočasni uporabi metronidazol zavira presnovo fluorouracila; plazemske koncentracija fluorouracil se poveča.

Litij

Med sočasno uporabo metronidazola in litijevih soli je potrebna previdnost, ker so med zdravljenjem z metronidazolom opazali povečanje koncentracije litija v serumu.

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; plazemske 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

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 lahko zdravilo Metronidazol Braun 5 mg/ml uporabljamo samo za zdravljenje življenja ogrožajočih okužb, v primeru da ni na voljo varnejše alternative. V drugem in tretjem trimesečju lahko zdravilo Metronidazol Braun 5 mg/ml uporabljamo tudi za zdravljenje drugih okužb, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Ker se metronidazol izloča v materino mleko, je treba med zdravljenjem dojenje prekiniti. Zaradi dolge biološke razpolovne dobe metronidazola sme ženska znova začeti dojit še 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 strojev

Tudi če se metronidazol uporablja v skladu z navodili, lahko spremeni reakcijski čas in tako vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To še toliko bolj velja na začetku zdravljenja oz. v kombinaciji s pitjem alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se pojavijo predvsem pri dolgotrajni uporabi ali velikih odmerkih. Najpogostejše opaženi neželeni učinki so slabost, 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 pogostnost:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Infekcijske in parazitske bolezni:

pogosti: superinfekcije z glivicami in bakterijami
redki: psevdomembranski kolitis, ki se lahko pojavi med ali po zdravljenju in se kaže kot huda perzistentna driska. Podrobnosti glede urgentnega zdravljenja so navedene v poglavju 4.4.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

zelo redki: med zdravljenjem z metronidazolom so opazili zmanjšanje števila levkocitov in trombocitov (granulocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija in trombocitopenija)

neznana: levkopenija, aplastična anemija

Med dolgotrajnejšo uporabo je obvezno redno spremljanje krvne slike.

Bolezni imunskega sistema:

redki: hude akutne sistemske preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktične reakcije, vse do anafilaktičnega šoka)

neznana: blage do zmerne preobčutljivostne reakcije, npr. kožne reakcije (glejte spodaj "Bolezni kože in podkožja"), angioedem

Presnovne in prehranske motnje

neznana: anoreksija

Psihiatrične motnje:

zelo redki: psihotične motnje vključno s stanji zmedenosti, halucinacije

neznana: depresija

Bolezni živčevja:

zelo redki: encefalopatija, glavobol, povišana telesna temperatura, dremavost, omotica, motnje vida in gibanja, vrtoglavica, ataksija, disartrija, epileptični napadi

neznana: somnolenca ali nespečnost, mioklonus, epileptični napadi, periferna nevropatija, ki se kaže kot parestezija, tinitus, okvara sluha, izguba sluha (vključno s senzorinevralno izgubo sluha), bolečina, občutek ščemenja in mravljinčenja v okončinah
aseptični meningitis

Če se pojavijo epileptični napadi, znaki periferne nevropatije ali encefalopatije, je treba takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Očesne bolezni:

zelo redki: motnje vida, npr. diplopija, miopija

neznana: okulogirna kriza, optična nevropatija/nevritis (posamezni primeri)

Srčne bolezni:

redki: spremembe EKG (zmanjšanje vala T)

Bolezni prebavil:

zelo redki: pankreatitis

neznana: bruhanje, slabost, driska, glositis in stomatitis, spahovanje z grenkim okusom, pritisk v epigastriju, izguba teka, kovinski okus, obložen jezik
disfagija (povzročajo jo učinki metronidazola na osrednji živčni sistem)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

zelo redki: nenormalne vrednosti jetrnih encimov in bilirubina
hepatitis, zlatenica

Pri bolnikih s Cockaynovim sindromom so poročali o primerih hude ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutne odpovedi jeter, vključno s smrtnim izidom z zelo hitrim pojavom po začetku sistemske uporabe metronidazola (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja:

zelo redki: alergijske kožne reakcije, npr. pruritus, urtikarija

neznana: multififormni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

zelo redki: artralgiya, mialgiya

Bolezni sečil:

občasni: temen urin (zaradi presnovka metronidazola)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

neznana: draženje vene (vse do tromboflebitisa) po intravenski uporabi, stanje šibkosti, povišana telesna temperatura

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

Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi, ki so opisani kot neželeni učinki v poglavju 4.8.

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje 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-oksidoreduktaze 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.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Učinkovitost metronidazola je predvsem odvisna od kvocienta med največjo serumsko koncentracijo ($c_{\max}$) in minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za določen mikroorganizem.

Mehanizem odpornosti na metronidazol

Mehanizem odpornosti metronidazola je še vedno le delno znan.

Pri *H. pylori* odpornost na metronidazol povzroči mutacija v genu, ki kodira za NADPH-nitroreduktazo. Te mutacije vodijo do zamenjave aminokislin ter posledično do nastanka neaktivnega encima, zato ne poteče aktivacija metronidazola do aktivnega nitrozo radikala.

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 okužbe ali neuspešnega zdravljenja je še posebej potrebna mikrobiološka diagnostika, ki vključuje določitev vrste mikroorganizma in njegovo občutljivost za metronidazol.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za metronidazol je določil odbor European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) in so navedena tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Seznam občutljivih in odpornih organizmov.

Vir: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Nemčija, maj 2024

Običajno občutljive vrste
<i>anaerobi</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
drugi mikroorganizmi
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Vrste, pri katerih je lahko problem s pridobljeno odpornostjo
<i>gramnegativni aerobi</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ^l

Prirojeno odporni organizmi
vsi obligatni aerobi
<i>grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.

gramnegativni mikroorganizmi
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

^o V času objave te preglednice ni bilo na voljo najnovejših podatkov. V primarni literaturi, standardnih priročnikih in priporočilih za zdravljenje se predvideva občutljivost teh sevov.

¹ Stopnja rezistence pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni samo enkrat, je $\geq 50\%$.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Metronidazol Braun 5 mg/ml se infundira intravensko, zato je njegova biološka uporabnost 100 %.

Porazdelitev

Po infundiranju se metronidazol dobro porazdeljuje v telesna tkiva. Metronidazol je prisoten v večini telesnih tkiv in tekočin, vključno z žolčem, s kostmi, cerebralnim abscesom, cerebrospinalno tekočino, z jetri, s slino, semensko tekočino in z vaginalnimi sekreti. Njegove koncentracije so podobne koncentracijam v plazmi. Prehaja placento, najdemo pa ga tudi v mleku doječih mater, kjer so njegove koncentracije enake kot v serumu. Na beljakovine se ge veže manj kot 20 %, navidezni volumen porazdelitve je 36 l.

Biotransformacija

Metronidazol se presnavlja v jetrih z oksidacijo stranske verige in nastankom glukuronida. Njegovi presnovki so kisli presnovek oksidacije, hidroksilni derivat in glukuronid. Glavni presnovek v serumu je hidroksilirani presnovek, glavni presnovek v urinu pa kisli presnovek.

Izločanje

Približno 80 % učinkovine se izloči skozi ledvica, od tega manj kot 10 % v nespremenjeni obliki. Majhna količina se izloči skozi jetra. Biološka razpolovna doba izločanja je 8 (6 – 10) ur.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 4.2.

Značilnosti posebnih skupin bolnikov

Ledvična odpoved le nepomembno upočasni izločanje. V primeru hude bolezni jeter je treba pričakovati upočasnen očistek iz plazme in podaljšano biološko razpolovno dobo v serumu (do 30 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri enkratnem odmerku

Najmanjši objavljeni toksični odmerek metronidazola, apliciranega intravensko, je 30 mg/kg telesne mase.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Pri psih se je toksični učinek po večkratni uporabi pojavil v obliki ataksije in tremorja. Raziskave na opicah so po enoletni uporabi dokazale od odmerka odvisen porast hepatocelularne degeneracije.

Mutageni in tumorogeni potencial

Pri bakterijah ima metronidazol po redukciji nitro skupine mutageni učinek. Metodološko ustrezne raziskave niso podale ugotovitev, ki bi nakazovale na mutageni učinek na celice sesalcev *in vitro* in *in vivo*. Raziskave na limfocitih bolnikov, ki so se zdravili z metronidazolom, niso podale ustreznih ugotovitev, ki bi kazale na škodljive učinke na DNK.

Obstajajo odkritja, ki kažejo na nastanek tumorjev pri podganah in miših. Pri miših so po peroralni uporabi opazili povečan pojav tumorjev pljuč, ki pa naj ne bi nastali zaradi genotoksičnega mehanizma, saj pri transgenih miših po velikih odmerkih metronidazola niso opazili povečanega pojava mutacij v različnih organih, vključno s pljuči.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri raziskavah na podganah in kuncih niso opazili teratogenih ali drugih embriotoksičnih učinkov. Pri podganah so po večkratni uporabi metronidazola v obdobju 26-80 tednov opazili distrofijo testisov in prostate le pri velikih odmerkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
citronska kislina monohidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto
3 leta

Po prvem odpiranju vsebnika

Neuporabljeno vsebino morate zavreči in je ne smete shraniti za kasnejšo uporabo.

Po redčenju zdravila v skladu z navodili

Iz mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo treba uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj bi zdravilo shranjevali največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte v zunanji ovojnini.

Za navodila za shranjevanje razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik iz polietilena nizke gostote, vsebina: 100 ml.

Velikost pakiranja: 20 x 100 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

Druga navodila za rokovanje:

Samo za enkratno uporabo. Po uporabi zavržite vsebnik in neuporabljeno vsebino.

Zdravilo lahko razredčite z 9 mg/ml (0,9 m/v %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali s 50 mg/ml (5 m/v %) raztopino glukoze za infundiranje. Pri postopkih redčenja se je treba držati običajnih previdnostnih ukrepov za zagotavljanje asepse.

Zdravilo uporabite le, če je raztopina bistra in brezbarvna ali rahlo rumenkasto obarvana, vsebnik ali zamašek pa nista vidno poškodovana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
D-34212 Melsungen, Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01012/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.11.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 13.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 3. 2025