

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Efloran 400 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 400 mg metronidazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (86,45 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle, mierne bikonvexné, biele až slabo žltkavé tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Metronidazol je indikovaný dospelým a deťom na nasledovné indikácie:

- Liečba anaeróbných bakteriálnych infekcií (gynekologické a brušné infekcie, infekcie centrálného nervového systému, bakteriémia, sepsa, endokarditída, infekcie kostí, spojiva, kože a mäkkých tkanív, infekcie d'asien a dýchacieho traktu) spôsobených *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. a inými anaeróbnymi, citlivými na metronidazol.
- Liečba enterokolitídy spôsobenej baktériou *Clostridium difficile*.
- Liečba bakteriálnej vaginitídy.
- Profylaxia pred chirurgickou intervenciou tráviaceho a pohlavného systému.
- Liečba črevnej a mimočrevnej formy amebiázy a infekcií spôsobených *Giardia lamblia* a *Trichomonas vaginalis*.
- Eradikácia *Helicobacter pylori*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

##### **Anaeróbné infekcie**

Liečba sa zvyčajne začína pomalou prerušovanou alebo kontinuálnou intravenóznou infúziou. Hneď ako je to možné by mala liečba pokračovať tabletami. Zvyčajná perorálna dávka pre dospelých je 400 mg trikrát denne. Liečba trvá 7 dní. Ak je to potrebné a v závislosti od indikácií sa liečba môže predĺžiť.

Pri **ulceróznej gingivitíde** majú dospelí užívať 200 mg (½ tablety) trikrát denne a liečba má trvať 3 až 5 dní.

***Enterokolitída spôsobená baktériou Clostridium difficile***

Na liečbu enterokolitídy spôsobenej *Clostridium difficile* sa odporúča perorálna dávka 400 mg trikrát denne po dobu 10 dní. V prípade závažnej alebo komplikovanej infekcie *Clostridium difficile* (hypotenzia alebo šok, ileus alebo megakolon) sa má intravenózne podať metronidazol 500 mg trikrát denne spolu s perorálnym alebo rektálnym vankomycínom.

**Bakteriálna vaginitída** sa lieči jednou dávkou 2 000 mg metronidazolu alebo 400 mg dvakrát denne po dobu 7 dní. Súbežná liečba partnera nie je potrebná.

***Profylaxia pred chirurgickou intervenciou tráviaceho a pohlavného systému***

Pred anestéziou pri chirurgickej intervencii sa dospelým podáva jedna dávka 400 mg metronidazolu. Dávka sa môže opakovať trikrát. Predoperačná profylaxia by spravidla nemala trvať dlhšie ako 24 hodín.

**Trichomoniáza** sa lieči jednou dávkou 2 000 mg metronidazolu alebo rozdelením jedinej dávky (2 000 mg metronidazolu) na dve dávky – dve tablety ráno a tri tablety večer. Potrebná je súčasná liečba partnera.

**Giardiáza (Lambliaza)** u dospelých sa lieči dávkou 2 000 mg jedenkrát denne po dobu 3 dní alebo 400 mg metronidazolu užívanými trikrát denne po dobu 5 dní alebo 500 mg dvakrát denne po dobu 7 až 10 dní.

**Intestinálna forma amebiázy** sa u dospelých lieči dávkou 400 mg až 800 mg metronidazolu každých 8 hodín po dobu 5 až 10 dní.

**Hepatálne abscesy a ostatné mimočrevné formy amebiázy** sa liečia rovnakou dávkou ako intestinálne formy amebiázy, po dobu 7 až 10 dní.

Na **eradikáciu Helicobacter pylori** má pacient užívať 400 mg metronidazolu dvakrát denne po dobu 7-14 dní v kombinácii s ďalšími predpísanými liekmi.

***Pediatrická populácia***

***Anaeróbne infekcie***

Dávka pre dospievajúcich je 500 mg v pomalej intravenóznei infúzii každých 8 hodín alebo 400 mg perorálne trikrát denne. Liečba trvá 7 dní. Ak je to potrebné a v závislosti od indikácií sa liečba môže predĺžiť.

***Deti staršie ako 8 týždňov a mladšie ako 12 rokov:***

Obvyklá denná dávka je 20-30 mg/kg/deň podávaná ako jednorazová dávka alebo rozdelená na 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín. Denná dávka sa môže zvýšiť do 40 mg/kg, v závislosti od závažnosti infekcie. Dĺžka liečby je obvykle 7 dní.

***Deti mladšie ako 8 týždňov:*** 15 mg/kg ako jednorazová denná dávka alebo rozdelená na 7,5 mg/kg každých 12 hodín. U novorodencov s gestáciou menej ako 40 týždňov sa počas prvého týždňa života môže objaviť akumulácia metronidazolu, preto je potrebné koncentrácie metronidazolu v sére kontrolovať počas prvých dní liečby.

***Bakteriálna vaginitída***

**Dospievajúci:** 400 mg dvakrát denne po dobu 5 až 7 dní alebo 2 000 mg ako jednorazová dávka. Súčasná liečba partnera nie je potrebná.

***Profylaxia pred chirurgickou intervenciou tráviaceho a pohlavného systému:***

Dospievajúcim sa podáva jednorazová dávka 400 mg metronidazolu 1 až 2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

*Deti mladšie ako 12 rokov:* 20-30 mg/kg ako jednorazová dávka podaná 1-2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

*Novorodenci s gestáciou menej ako 40 týždňov:* 10 mg/kg telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka pred operáciou.

***Urogenitálna trichomoniáza***

*Dospievajúci:* 2 000 mg ako jednorazová dávka alebo 200 mg trikrát denne počas 7 dní, alebo 400 mg dvakrát denne počas 5-7 dní.

*Deti mladšie ako 10 rokov:* 40 mg/kg perorálne ako jednorazová dávka alebo 15-30 mg/kg/deň rozdelených do 2-3 dávok počas 7 dní; celková denná dávka nesmie prekročiť 2 000 mg.

***Giardiáza (Lambliaza)***

Deťom sa podáva denná dávka 15 – 40 mg metronidazolu/kg telesnej hmotnosti, rozdelené do dvoch až troch dávok.

*Dospievajúci a deti staršie ako 10 rokov:* 2 000 mg jedenkrát denne počas 3 dní alebo 400 mg trikrát denne počas 5 dní, alebo 500 mg dvakrát denne počas 7 až 10 dní

*Deti od 7 do 10 rokov:* 1 000 mg jedenkrát denne počas 3 dní

*Deti od 3 do 7 rokov:* 600 až 800 mg jedenkrát denne počas 3 dní

*Deti od 1 do 3 rokov:* 500 mg jedenkrát denne počas 3 dní

***Intestinálne formy amebiázy***

*Dospievajúci a deti staršie ako 10 rokov:* 400 až 800 mg trikrát denne počas 5-10 dní

*Deti od 7 do 10 rokov:* 200 až 400 mg trikrát denne počas 5-10 dní

*Deti od 3 do 7 rokov:* 100 až 200 mg štyrikrát denne počas 5-10 dní

*Deti od 1 do 3 rokov:* 100 až 200 mg trikrát denne počas 5-10 dní

Alternatívne sa deťom podáva 35 – 50 mg metronidazolu/kg telesnej hmotnosti, rozdelené do troch dávok po dobu 5 až 10 dní, celková dávka nesmie prekročiť 2 400 mg/deň.

Na liečbu ***hepatálnych abscesov a ostatných mimočrevných foriem amebiázy*** sa deťom podáva rovnaká dávka ako pri intestinálnych formách amebiázy po dobu 7 až 10 dní.

***Eradikácia Helicobacter pylori u pediatrických pacientov:***

Ako súčasť kombinovanej liečby nesmie dávka 20 mg/kg/deň prekročiť 500 mg dvakrát denne počas 7-14 dní. Pred začatím liečby sa majú prekonzultovať oficiálne odporúčania.

***Starší pacienti***

Farmakokinetika metronidazolu nie je ovplyvnená vekom a úpravy dávkovania súvisiace s vekom nie sú potrebné. Opatrnosť sa odporúča najmä pri vysokých dávkach. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o úprave dávkovania.

***Porucha funkcie obličiek***

Rutinné úpravy dávkovania metronidazolu sa pri poruche funkcie obličiek nepovažujú za potrebné.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú intermitentnú peritoneálnu dialýzu (IDP) alebo kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) nie je potrebné urobiť rutinnú úpravu dávkovania metronidazolu. Ak sa však zistí nadmerná koncentrácia metabolitov, môže byť potrebné zníženie dávky.

V prípade závažných infekcií u pacientov podstupujúcich hemodialýzu pomocou membrán s vysokou retenciou (napr. regenerovaná celulóza), odporúčame podanie ďalšej dávky po ukončení dialýzy.

***Závažná porucha funkcie pečene***

U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene je potrebné zníženie dávky s monitorovaním hladiny metronidazolu v sére.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Efloran tablety sa môžu drviť alebo rozdeliť na rovnaké dávky, a preto sú vhodné na liečbu pacientov, ktorí nemôžu tablety prehltnúť.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na metronidazol alebo na liečivá podobného chemického zloženia (nitroimidazoly), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Metronidazol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s akútными alebo chronickými závažnými ochoreniami periférneho a centrálného nervového systému kvôli riziku neurologického zhoršenia.

Prvý trimester gravidity.

Dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Ochorenie pečene

Metronidazol sa metabolizuje hlavne hepatálnou oxidáciou. Pacienti so závažnými ochoreniami pečene musia byť liečení metronidazolom s opatrnosťou, pretože spomalený metabolizmus môže mať za následok nárast koncentrácie metronidazolu a jeho metabolitov v plazme. Výsledné vysoké koncentrácie metronidazolu v plazme môžu prispieť k symptómom encefalopatie. Metronidazol sa má preto podávať s opatrnosťou u pacientov s hepatálnou encefalopatiou. Denná dávka sa má znížiť na jednu tretinu a môže sa podávať jedenkrát denne.

Pri liekoch obsahujúcich metronidazol na systémové použitie boli hlásené prípady závažnej hepatálnej toxicity/akútneho zlyhania pečene, vrátane prípadov so smrteľnými následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí liečby u pacientov s Cockayneovým syndrómom. U tejto skupiny pacientov sa má metronidazol použiť, iba v prípade ak predpokladaný prínos prevažuje riziko a v prípade, ak nie je dostupná žiadna alternatívna liečba. Pred začatím liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonávať pečenevé testy, až kým nebude funkcia pečene v normálnom rozsahu alebo kým nebudú dosiahnuté východiskové hodnoty. Ak budú počas liečby pečenevé testy výrazne zvýšené, je potrebné ukončiť liečbu.

Pacienti s Cockayneovým syndrómom musia byť upozornení na to, že akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene musia nahlásiť svojmu lekárovi a musia prestať metronidazol užívať (pozri časť 4.8).

#### Porucha funkcie obličiek

Eliminačný polčas metronidazolu zostáva nezmenený aj v prípade zlyhania obličiek. Dávkovanie metronidazolu preto nemusí byť znížené. Avšak u takýchto pacientov dochádza k retencii metabolitov metronidazolu (pozri aj časť 4.2). Klinický význam tohto zistenia v súčasnosti nie je známy.

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa metronidazol a jeho metabolity účinne odstraňujú počas osem hodín trvajúcej dialýzy. Metronidazol by sa preto mal znovu podať okamžite po hemodialýze. Rutinná úprava dávkovania metronidazolu u pacientov so zlyhaním obličiek podstupujúcich intermitentnú peritoneálnu dialýzu (IPD) alebo kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) nie je potrebná.

#### Ďalšie upozornenia

Metronidazol sa musí podávať s veľkou opatrnosťou u pacientov s nedostatočnou tvorbou kostnej drene, akútными alebo chronickými závažnými ochoreniami periférneho a centrálného nervového systému kvôli riziku neurologického zhoršenia a u starších pacientov.

Užívaniu metronidazolu sa majú vyhnúť aj pacienti s porfýriou.

### Klinické sledovanie

Pri predĺženej liečbe metronidazolom (viac ako 10 dní), sa musí kontrolovať krvný obraz a funkcie pečene. Ak sa vyžaduje predĺženie liečby, lekár by mal mať na pamäti možnosť výskytu periférnej neuropatie alebo leukopénie. Oba javy sú zvyčajne reverzibilné. Odporúča sa, aby sa hematologické testy vykonávali pravidelne a aby sa u pacientov sledovali nežiaduce účinky, ako je periférna alebo centrálna neuropatia (ako je parestézia, ataxia, závrat, záchvaty kŕčov). Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky na CNS, ako napr. kŕče, dezorientácia, agitácia, porucha chôdze a pod., pacient má okamžite prerušiť liečbu a informovať lekára. (Pozri časť 4.8)

Režimy vysokých dávok boli spojené s prechodnými epileptiformnými záchvatmi. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s akútnym ochorením centrálneho nervového systému s výnimkou mozgového abscesu.

Intenzívna alebo predĺžená liečba metronidazolom sa má vykonávať iba v podmienkach prísneho sledovania klinických a biologických účinkov a pod odborným dohľadom.

### Kožné reakcie

Prípady závažných bulózných kožných reakcií, niekedy fatálnych, ako je Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) alebo akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) boli hlásené pri užívaní metronidazolu (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov SJS sa hlásila v priebehu 7 týždňov od začiatku liečby metronidazolom. Pacientov je potrebné poučiť o príznakoch a prejavoch a o starostlivom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy SJS, TEN alebo AGEP (napr. príznaky podobné chrípke, s progresiou kožnej vyrážky, často s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach), liečbu treba okamžite ukončiť (pozri časť 4.8).

### Alkohol

Počas liečby a najmenej tri dni po liečbe metronidazolom nesmie pacient piť alkoholické nápoje, pretože sa môže objaviť antabusu-podobná reakcia.

Keďže sa v literatúre objavili možné karcinogénne účinky aktívnej zložky lieku, neodporúča sa dlhodobá liečba metronidazolom. V niektorých testoch na iných ako cicavčích bunkách sa preukázalo, že metronidazol a jeho metabolity sú mutagénne (pozri časť 5.3).

Pacienti majú byť upozornení, že metronidazol môže stmaviť moč.

### Informácie o pomocných látkach

Efloran obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorbciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Alkohol

Pacienti majú byť poučení, aby neužívali alkohol počas liečby metronidazolom, a najmenej 3 dni po jej ukončení, pretože sa môže objaviť disulfiramová reakcia (antabusový efekt) (návaly tepla, vracanie, tachykardia).

### Warfarín a iné kumarínové antikoagulanciá

Metronidazol potencuje účinok warfarínu a ďalších kumarínových antikoagulancií, preto dávka týchto liekov sa musí adekvátne znížiť, počas súbežnej liečby. Odporúča sa sledovať protrombínové časy. Nie je známa žiadna interakcia s heparínom.

### Fenytoín a barbituráty

Fenytoín a barbituráty znižujú účinnosť metronidazolu; účinok fenytoínu a barbiturátov sa môže zvýšiť.

### Lítium

U pacientov súbežne liečených lítiom a metronidazolom bola hlásená retencia lítia pozorovaná zvýšenými plazmatickými hladinami lítia, spojená s príznakmi možného poškodenia obličiek. Plazmatické hladiny lítia sa môžu zvýšiť metronidazolom. Liečba lítiom sa má obmedziť alebo úplne ukončiť pred podaním metronidazolu. U pacientov liečených lítiom sa počas užívania metronidazolu odporúča sledovať plazmatické koncentrácie lítia, kreatinínu a elektrolytov.

### Fluóruracil

Metronidazol znižuje klírens 5-fluóruracilu, a preto môže viesť k zvýšenej toxicite 5-fluóruracilu.

### Cimetidín

Cimetidín predlžuje polčas vylučovania metronidazolu.

### Disulfiram

Súbežná liečba metronidazolom a disulfiramom je zakázaná pre možnosť vyvolania akútnej psychózy. Pacienti nesmú užívať metronidazol do dvoch týždňov po liečbe disulfiramom.

### Cyklosporín

Pacienti užívajúci cyklosporín a metronidazol sú vystavení riziku zvýšenej sérovej hladiny cyklosporínu. Ak je potrebné podávať ich súbežne, odporúča sa dôkladne sledovať sérové hladiny cyklosporínu a kreatinínu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Tento liek je kontraindikovaný v prvom trimestri gravidity, neskôr sa môže užívať len ak prínos liečby pre matku prevýši riziko pre plod.

### Dojčenie

Dojčenie sa má počas liečby metronidazolom prerušiť.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách naznačujú, že metronidazol spôsobuje reverzibilnú inhibíciu spermatogenézy, ale nemá teratogénny alebo fetotoxický účinok (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Efloran môže mať mierny až stredne výrazný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, najmä ak pacient v priebehu liečby pije alkohol. Lekár a lekárnik má o tom pacienta informovať.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Efloranom sú podľa frekvencie výskytu klasifikované do nasledovných skupín:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	kandidóza úst a vaginálna kandidóza			
Poruchy krvi a lymfatického systému		prechodná neutropénia, agranulocytóza, trombocytopenia, pancytopenia, leukopénia		aplázia kostnej drene, redukovaná erytropoéza a granulopoéza
Poruchy imunitného systému		reakcie precitlivenosti (vyrážka, žihľavka, anafylaktická reakcia, angioedém), Herxheimerova reakcia		
Psychické poruchy			psychotické poruchy vrátane zmätenosti a halucinácií	depresívna nálada
Poruchy nervového systému <sup>1</sup>	bolesť hlavy, závrat, vertigo, zvýšená telesná teplota, pocit sucha v ústach	periférna neuropatia	encefalopatia (zmätenosť) a subakútny cerebelárny syndróm (napr. ataxia, podráždenosť, slabosť, dysartria, porucha chôdze, nystagmus a tremor), ktoré môžu odznieť po vysadení lieku.	insomnia, prechodné epileptiformné záchvaty, aseptická meningitída (Pozri časť 4.4)
Poruchy oka			poruchy videnia ako diplopia a myopia, zahmlené videnie, ktoré sú vo väčšine prípadov prechodné	optická neuropatia/neuritída
Poruchy ucha a labyrintu				poškodenie sluchu/strata sluchu (vrátane senzorieurálneho), tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		zmeny EKG		
Poruchy ciev		tromboflebitída		

Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea, abdominálna bolesť, kovová chuť v ústach, anorexia	vracanie, hnačka, pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest <sup>2</sup>		porucha funkcie pečene	zvýšené pečeňové enzýmy (AST, ALT, alkalická fosfatáza), cholestatická alebo zmiešaná hepatitída a hepatocelulárne poškodenie pečene, žltáčka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožné vyrážky, pustulárne erupcie, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, pruritus, začervenanie	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza, fixný výsyp po lieku
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia, artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		tmavé alebo červeno-hnedé sfarbenie moču, pocity pálenia v močovej rúre a pošve		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		gynekomastia		

<sup>1</sup> Pozri časť 4.4

<sup>2</sup> U pacientov s Cockayneovým syndrómom boli hlásené prípady závažnej ireverzibilnej hepatotoxicity/akútneho zlyhania pečene, vrátane prípadov so smrteľnými následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí systémového užívania metronidazolu (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

V prípade predávkovania sa vyskytnú najmä nevoľnosť, vracanie a závrat a mierna dezorientácia, v závažnejších prípadoch aj ataxia, parestézia a kŕče.

### Liečba

Neexistuje špecifické antidotum. Liečba je symptomatická.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Metronidazol je syntetické antimikrobiálne liečivo zo skupiny nitroimidazolov, ktorá účinkuje najmä proti bežným anaeróbnym mikroorganizmom – gramnegatívnym a grampozitívnym baktériám. Lieči tiež niektoré parazitárne infekcie; má silný trichomonacidny a lambliaicídny účinok.

#### Mechanizmus účinku

Metronidazol účinkuje v niekoľkých fázach: vniká do bakteriálnej bunky, kde dochádza k redukcii nitro skupiny v polohe 5 a následnej transformácii na krátkodobo existujúci aktívny metabolit alebo voľné radikály s inhibičným alebo letálnym účinkom na bakteriálnu DNA a iné makromolekuly. Cytotoxické metabolity sa potom rozložia na netoxické a inaktívne konečné metabolity.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom užití sa metronidazol rýchlo a takmer úplne vstrebáva. Maximálne sérové koncentrácie sú po intravenózne a perorálnej aplikácii podobné. Biologická dostupnosť je v rozmedzí od 90 do 100%. Biologický polčas účinnej látky je 8 hodín.

#### Distribúcia

Pre veľký distribučný objem, dosahujúci 80% telesnej hmotnosti, účinná látka dobre preniká do tkanív, orgánov a telesných tekutín. Po 4 až 6 hodinách dosahuje koncentrácia metronidazolu v tkanivách a likvore od 80 do 90% sérovej koncentrácie. Slabo sa viaže na plazmatické bielkoviny, najviac 20%.

#### Biotransformácia

Metronidazol sa metabolizuje najmä v pečeni. Vznikajú predovšetkým oxidatívne metabolity a vylučujú sa najmä močom ako konjugáty s kyselinou glukurónovou (glukuronidy). Pre-systémový metabolizmus účinnej látky je zanedbateľný. Metabolizmus u pacientov s poruchou funkcie pečene je spomalený. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu metabolity akumulovať.

#### Eliminácia

Nemetabolizovaný metronidazol sa vylučuje predovšetkým močom. Metabolity, ktoré vznikajú počas metabolizmu v pečeni sa vylučujú tiež močom vo forme glukuronidov. 6 až 15% podanej dávky sa vylučuje stolicou. Metronidazol a jeho metabolity sa rýchlo eliminujú hemodialýzou.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie ukázali u laboratórnych zvierat nízku akútnu toxicitu metronidazolu. Po perorálnom podaní účinnej látky dosiahli hladiny LD<sub>50</sub> 3 000 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a potkanov. Po intravenóznom podaní boli hladiny LD<sub>50</sub> u myší vyššie ako 100 mg/kg telesnej hmotnosti a u potkanov vyššie ako 250 mg/kg telesnej hmotnosti.

Toxikologické štúdie po predĺženom podávaní poukázali na druhové rozdiely u laboratórnych zvierat. Ukázalo sa, že cieľovými orgánmi toxického poškodenia sú orgány tráviaceho a nervového systému. Metronidazol spôsobuje reverzibilnú inhibíciu spermatogenézy, ale nemá teratogénny alebo fetotoxický účinok (pozri časť 4.6).

V niekoľkých *in vitro* štúdiách preukázal metronidazol mutagénny účinok, ktorý ale nebol potvrdený v *in vivo* štúdiách. Karcinogénny účinok metronidazolu je, na základe údajov z literatúry, rozdielny u rôznych druhov laboratórnych zvierat. Odhaduje sa, že mutagénny účinok metronidazolu je

výsledkom pôsobenia aktívneho metabolitu na DNA.

Účinky v predklinických štúdiách boli pozorované iba pri expozíciách dávkami, ktoré výrazne presahovali maximálne expozície u ľudí, čo naznačuje, že majú pre klinickú prax len malý význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
kukuričný škrob  
povidón  
stearát horečnatý  
mastenec  
sodná soľ karboxymetylškrobu A

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Liekovka z hnedého skla, plastový uzáver.

Veľkosť balenia: 10 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

42/0830/92-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. december 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. marec 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023