



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG Rx TOPFALO

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi chai 100 ml chứa 500 mg metronidazole.

Thành phần tá dược: Dinatri phosphat, citric acid monohydrat, natri clorid, nước cất pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong, hơi vàng, không mùi.

CHỈ ĐỊNH

TOPFALO được dùng trong dự phòng và điều trị các trường hợp nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí đã được xác định hoặc nghi ngờ khi đường uống là không phù hợp.

TOPFALO có tác dụng kháng các tác nhân gây bệnh sau: *Bacteriodes*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, anaerobic cocci và *Gardnerella vaginalis*.

TOPFALO được dùng cho người lớn và trẻ em trong những trường hợp sau:

1. Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt do *Bacteroides* và *Streptococci* kỵ khí; trong phẫu thuật bụng, dạ dày ruột, phụ khoa hay phẫu thuật đại trực tràng mà có thể đưa đến nguy cơ cao xảy ra các loại nhiễm trùng này. Giải pháp này cũng có thể được sử dụng kết hợp với một kháng sinh chủ động kháng vi khuẩn hiếu khí
2. Điều trị nhiễm trùng máu, viêm phúc mạc, áp xe não, viêm phổi hoại tử, viêm tủy xương, nhiễm khuẩn sau khi sinh, áp xe xương chậu, viêm mô xương chậu, và nhiễm trùng sau phẫu thuật do các tác nhân kỵ khí đã được phân lập.

Cần lưu ý hướng dẫn chính thức về sử dụng dụng kháng sinh hợp lý.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

TOPFALO dùng đường truyền tĩnh mạch với tốc độ khoảng 5 ml/phút. Nên dùng dạng uống thay thế ngay khi có thể.

Dự phòng nhiễm khuẩn kỵ khí: Chủ yếu dùng trong phẫu thuật phụ khoa và vùng bụng (đặc biệt ở ruột kết và trực tràng).

Người lớn

Truyền tĩnh mạch 500 mg ngay trước khi phẫu thuật, lặp lại sau 8 giờ. Nên chuyển sang dùng đường uống 200 mg hoặc 400 mg mỗi 8 giờ ngay khi có thể.

Trẻ em

Trẻ em < 12 tuổi: dùng liều duy nhất 20 – 30 mg/kg trước khi phẫu thuật 1-2 giờ.

Trẻ sơ sinh có thời gian mang thai < 40 tuần: dùng liều duy nhất 10mg/kg trước phẫu thuật.

Nhiễm khuẩn kỵ khí: Thời gian điều trị 7 ngày phù hợp với phần lớn bệnh nhân, tuy nhiên dựa vào các đánh giá lâm sàng và vi sinh thầy thuốc có thể quyết định kéo dài thời gian điều trị nhằm loại trừ vi khuẩn ở những vị trí không thể dẫn lưu hoặc có khả năng bị tái nhiễm nội độc tố của các tác nhân kỵ khí ở đường ruột, vòm họng hoặc đường sinh dục.

Điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí đã xác định: Dùng đường truyền tĩnh mạch khi bệnh nhân không thể uống.

Người lớn:

Truyền tĩnh mạch 500 mg mỗi 8 giờ.

Trẻ em

Trẻ em > 8 tuần đến 12 tuổi: liều hàng ngày là 20-30 mg/kg/ngày, dùng liều duy nhất hoặc chia thành 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ. Liều dùng hàng ngày có thể tăng lên 40 mg/kg tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Thời gian điều trị thông thường là 7 ngày.

Trẻ em < 8 tuần tuổi: dùng liều duy nhất 15 mg/kg hoặc chia làm 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ. Trẻ sơ sinh có thời gian mang thai < 40 tuần, sự tích lũy metronidazole có thể xảy ra trong tuần đầu tiên, do đó nên theo dõi nồng độ metronidazole trong huyết thanh sau vài ngày điều trị.

Nhiễm khuẩn âm đạo

Người lớn: 400 mg hai lần/ngày trong 5-7 ngày hoặc dùng một liều duy nhất 2000 mg.

Nhiễm Trichomonas niệu sinh dục

Người lớn: 2000 mg dùng một lần duy nhất, hoặc 200 mg 3 lần/ngày trong 7 ngày, hoặc 400 mg hai lần/ngày trong 5-7 ngày.

Trẻ em < 10 tuổi: uống một liều duy nhất 40 mg/kg, hoặc 15-30 mg/kg/ngày chia làm 2-3 liều trong 7 ngày, không vượt quá 2000 mg/liều.

Nhiễm ký sinh đơn bào Giardia

Lớn hơn 10 tuổi: 2000 mg một lần mỗi ngày trong ba ngày, hoặc 400 mg 3 lần/ngày trong 5 ngày, hoặc 500 mg 2 lần/ngày trong 7-10 ngày.

Trẻ em 7-10 tuổi: 1000 mg 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Trẻ em 3-7 tuổi: 600-800 mg 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Trẻ em 1 – 3 tuổi: 500 mg 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Hoặc có thể dùng liều thay thế 15-40 mg/kg/ngày chia làm 2-3 lần.

Nhiễm amip

Lớn hơn 10 tuổi: 400-800 mg 3 lần/ngày trong 5-10 ngày.

Trẻ em 7-10 tuổi: 200-400 mg 3 lần/ngày trong 5-10 ngày.

Trẻ em 3-7 tuổi: 100-200 mg 4 lần/ngày trong 5-10 ngày.

Trẻ em 1-3 tuổi: 100-200 mg 3 lần/ngày trong 5-10 ngày.

Hoặc có thể dùng liều thay thế 35-50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần trong 5-10 ngày, không được vượt quá 2400 mg/ngày.

Loại trừ Helicobacter pylori ở trẻ em: Thuốc được dùng như là một phần của liệu pháp phối hợp, 20 mg/kg/ngày không vượt quá 500 mg 2 lần/ngày trong 7-14 ngày. Nên tham khảo các hướng dẫn chính thức trước khi bắt đầu điều trị.

Người già

Nên thận trọng khi dùng thuốc cho người già. Đặc biệt khi dùng liều cao mặc dù hiện có rất ít thông tin về điều chỉnh liều dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn cảm với metronidazole, imidazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Metronidazole không có tác động trực tiếp kháng vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí không bắt buộc.

Metronidazole không có tác động trực tiếp kháng vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí không bắt buộc.

Có khả năng sau khi loại trừ *Trichomonas vaginalis* nhiễm trùng lậu vẫn tồn tại.

Bệnh hệ thống thần kinh trung ương dạng hoạt động

Metronidazole nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh hoạt động về hệ thống thần kinh trung ương. Nên ngưng điều trị trong trường hợp mất điều hòa, chóng mặt, hoặc lú lẫn. Nguy cơ trầm trọng hơn về tình trạng thần kinh cần được xem xét ở những bệnh nhân mắc các bệnh về thần kinh trung ương và ngoại biên nặng, dị cảm cố định hoặc tiến triển và động kinh. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh dạng hoạt động về hệ thống thần kinh trung ương ngoại trừ áp xe não.

Bệnh thận

Thời gian bán thải của metronidazole không thay đổi khi bị suy thận. Do đó, không cần giảm liều metronidazole. Tuy nhiên, các chất chuyển hóa của metronidazole vẫn bị tích lũy ở những bệnh nhân này, đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, khuyến cáo nên theo dõi metronidazole liên quan đến những tác dụng có hại.

Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc

Ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu, metronidazole và các chất chuyển hóa được loại bỏ hoàn toàn khi thẩm phân trong 8 giờ. Do đó, nên sử dụng lại metronidazole ngay sau khi thẩm phân.

Không cần điều chỉnh liều TOPFALO ở những bệnh nhân suy thận đang thẩm phân phúc mạc cách khoảng (intermittent peritoneal dialysis: IPD) hoặc thẩm phân phúc mạc ngoại trú liên tục (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD).

Bệnh gan

Metronidazole chủ yếu được chuyển hóa bởi quá trình oxy hóa ở gan. Sự suy giảm đáng kể độ thanh thải metronidazole có thể xảy ra khi có suy gan tiến triển. Tỷ lệ rủi ro/ lợi ích của việc sử dụng metronidazole để điều trị nhiễm *Trichomonas* ở những bệnh nhân này cần được xem xét một cách cẩn thận. Ở bệnh nhân suy gan tiến triển, cần phải giảm liều tùy theo nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Sự tích lũy thuốc đáng kể có thể xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh não gan và nồng độ metronidazole cao trong huyết tương có thể góp phần gây ra các triệu chứng của bệnh não. Do đó, nên dùng TOPFALO thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh não gan. Liều dùng hằng ngày nên giảm 1/3 và có thể dùng một lần trong ngày.

Các trường hợp nhiễm độc gan nặng/ suy gan cấp tính, kể cả gây tử vong với sự khởi phát rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có hội chứng Cockayne đã được báo cáo với các sản phẩm có chứa metronidazole dùng toàn thân. Ở nhóm đối tượng này, metronidazole do đó nên được sử dụng sau khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ cẩn thận và chỉ khi không có liệu pháp điều trị thay thế. Xét nghiệm chức năng gan phải được thực hiện ngay trước khi bắt đầu

điều trị, trong suốt và sau khi kết thúc điều trị cho đến khi chức năng gan trong giới hạn bình thường, hoặc cho đến khi đạt được các giá trị chuẩn. Nếu các xét nghiệm chức năng gan trở nên cao rõ rệt trong khi điều trị, nên ngưng thuốc.

Bệnh nhân có hội chứng Cockayne cần được tư vấn để báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng nào của tổn thương gan cho bác sĩ và ngưng sử dụng metronidazole.

Bệnh nhân sử dụng rượu

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không uống rượu trong khi điều trị với metronidazole và ít nhất 48 giờ sau đó vì hiệu ứng giống disulfiram (đỏ bừng, nôn mửa, nhịp tim nhanh) (xem phần *Tương tác thuốc*).

Điều trị liều cao hoặc kéo dài

Theo lệ thường, thời gian điều trị với metronidazole đường tĩnh mạch hoặc các dẫn xuất imidazol khác thường dưới 10 ngày. Khoảng thời gian này chỉ có thể được vượt quá trong những trường hợp riêng biệt sau đánh giá rất nghiêm ngặt về lợi ích/ nguy cơ. Chỉ trong trường hợp hiếm, có thể cần được điều trị lặp lại. Hạn chế thời gian điều trị là cần thiết vì tổn thương cho các tế bào mầm của con người không thể bị loại trừ.

Điều trị với metronidazole liều cao hoặc kéo dài nên được tiến hành chỉ trong điều kiện có giám sát chặt chẽ các tác dụng lâm sàng và sinh học dưới hướng dẫn của chuyên gia. Nếu điều trị kéo dài là cần thiết, bác sĩ nên lưu ý đến khả năng bệnh thần kinh ngoại vi hoặc giảm bạch cầu. Cả hai tác dụng này thường có thể hồi phục.

Trong trường hợp điều trị kéo dài, nên kiểm tra việc xuất hiện các tác dụng không mong muốn như dị cảm, mất điều hòa, chóng mặt và con co giật. Chế độ liều cao có liên quan đến co giật dạng động kinh thoáng qua.

Ảnh hưởng xét nghiệm

Định lượng aspartat amino transferase có thể cho kết quả thấp giả ở những bệnh nhân đang điều trị với metronidazole tùy thuộc vào phương pháp sử dụng.

Bệnh nhân nên được cảnh báo rằng metronidazole có thể làm sẫm màu nước tiểu.

Tương thích

Cefuroxim tương hợp về vật lý và hóa học với TOPFALO. Những thuốc sau cho thấy tương hợp vật lý về pH và cảm quan với TOPFALO trong khoảng thời gian sử dụng bình thường mặc dù không có bằng chứng cho thấy tương hợp hóa học: amikacin sulfat, ampicillin natri, carbenicillin natri, cephazolin natri, cefotaxim natri, cephalothin natri, cloramphenicol natri succinat, clindamycin phosphat, gentamicin sulfat, hydrocortison natri succinat, latamocef dinatri, netilmicin sulfat và tobramycin sulfat.

Ở những bệnh nhân đang dùng dịch truyền tĩnh mạch, TOPFALO truyền tĩnh mạch có thể pha loãng với thể tích thích hợp của nước muối sinh lý, hỗn hợp dextrose-nước muối sinh lý, dextrose 5% (kl/tt) hoặc dịch truyền kali clorid (20 và 40 mmol/lít). Ngoài những dung dịch trên, không nên trộn TOPFALO với bất kỳ chất nào khác.

Độc tính gen

Do chưa có bằng chứng đầy đủ về nguy cơ gây đột biến gen ở người, nên xem xét cẩn thận khi dùng TOPFALO điều trị lâu dài.

Bệnh nhân hạn chế muối

Thuốc này có chứa 291,05 mg natri (là thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi 100 ml dung dịch, tương đương 14,55% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g. Nên được cân nhắc khi sử dụng cho bệnh nhân trong chế độ kiêng muối.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Chưa có đầy đủ bằng chứng về an toàn khi sử dụng metronidazole cho phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng TOPFALO cho phụ nữ mang thai hoặc cho con bú trừ khi thấy thuốc thấy cần thiết; trong những trường hợp này, không nên dùng liều cao trong thời gian ngắn.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng gây buồn ngủ, chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn thị giác thoáng qua và không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu những triệu chứng này xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Nên khuyên bệnh nhân không uống rượu khi đang điều trị với metronidazole và ít nhất 48 giờ sau đó do có khả năng xảy ra phản ứng kiểu disulfiram. Các phản ứng tâm thần đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng đồng thời metronidazole và disulfiram.

Tăng tác dụng của thuốc chống đông đã được ghi nhận khi dùng metronidazole kèm với các thuốc chống đông đường uống loại wafarin. Có thể cần giảm liều dùng của các thuốc chống đông. Nên theo dõi thời gian prothrombin. Không có tương tác với heparin.

Sự giữ lithi cùng với bằng chứng về khả năng làm tổn thương thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị đồng thời lithi và metronidazole. Nên giảm liều hoặc ngừng điều trị lithi trước khi dùng metronidazole. Nồng độ huyết tương của lithi, creatinin và các chất điện giải nên được theo dõi ở những bệnh nhân điều trị lithi trong khi đang sử dụng metronidazole.

Những bệnh nhân đang sử dụng phenobarbital hoặc phenytoin chuyển hóa metronidazole với tốc độ nhanh hơn bình thường, làm giảm thời gian bán thải xuống khoảng 3 giờ.

Metronidazole giảm thanh thải của 5-fluorouracil và do đó có thể làm tăng độc tính của 5-fluorouracil.

Những bệnh nhân đang sử dụng ciclosporin có nguy cơ tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh. Nên theo dõi nồng độ ciclosporin huyết thanh và creatinin huyết thanh khi cần thiết phải dùng hai thuốc.

Nồng độ huyết tương của busulfan có thể tăng do metronidazole, do đó có thể dẫn tới nhiễm độc nặng busulfan.

Tương kỵ

Không trộn dung dịch truyền tĩnh mạch TOPFALO với cefamandol nafat, cefoxitin natri, dextrose 10% kl/tt, thuốc tiêm natri lactat, penicillin G kali.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Tần suất tác dụng không mong muốn được phân loại như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$); Không rõ tỉ lệ (không thể tính được từ những dữ liệu có sẵn).

Hiếm khi xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng khi sử dụng thuốc ở liều khuyến cáo.

Thầy thuốc cần cân nhắc giữa lợi ích mang lại và nguy cơ bị bệnh thần kinh ngoại biên khi dự tính sử dụng thuốc liên tục nhằm làm giảm các bệnh mạn tính trong thời gian dài hơn thời gian khuyến cáo.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Rất hiếm gặp: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu trầm trọng.

Không rõ tỉ lệ: giảm bạch cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Hiếm gặp: sốc phản vệ.

Không rõ tỉ lệ: phù mạch, mày đay, sốt.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

Không rõ tỉ lệ: chán ăn

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm: rối loạn thần kinh, bao gồm lú lẫn, ảo giác.

Không rõ tỉ lệ: trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất hiếm gặp: bệnh não (như lú lẫn, sốt, nhức đầu, ảo giác, liệt, dễ cảm xúc, rối loạn thị giác và vận động, cứng cổ) những bệnh này có thể giảm khi ngừng dùng thuốc, buồn ngủ, chóng mặt, co giật.

Không rõ tỉ lệ:

- Trong giai đoạn điều trị metronidazole kéo dài và/hoặc liều cao, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên hoặc cơn động kinh đã được báo cáo. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh thần kinh hết khi ngừng điều trị hoặc giảm liều.
- Viêm màng não không nhiễm trùng.

Rối loạn thị giác:

Rất hiếm gặp: rối loạn thị giác như chứng song thị và cận thị, thoáng qua trong nhiều trường hợp.

Không rõ tỉ lệ: bệnh thần kinh thị giác/ viêm dây thần kinh.

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Không rõ tỉ lệ: rối loạn vị giác, viêm miệng, tưa lưỡi, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa như đau thượng vị và tiêu chảy.

Rối loạn gan mật:

Rất hiếm gặp: tăng men gan (AST, ALT, alkaline phosphatase), tắc mật hoặc tổn thương tế bào gan kèm với viêm gan, vàng da và viêm tuyến tụy có thể khởi phát khi ngừng thuốc. Trường hợp suy gan nặng cần phải ghép gan đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị metronidazole phối hợp với các kháng sinh khác.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm gặp: phát ban, mụn mủ, ngứa, đỏ.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu:

Rất hiếm gặp: làm sẫm màu nước tiểu (do chất chuyển hóa của metronidazole).

Thông báo ngay cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dùng liều duy nhất lên đến 12g đã được ghi nhận ở những người tự tử và tai nạn quá liều. Các triệu chứng bao gồm nôn, mất điều hòa và mất định hướng nhẹ. Không có chất giải độc đặc hiệu khi quá liều metronidazole. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Metronidazole là thuốc chống nhiễm trùng thuộc nhóm được lý của các dẫn xuất nitroimidazole, có tác dụng chủ yếu trên các vi khuẩn kỵ khí. Tác dụng này có thể là do sự tương tác lẫn nhau giữa DNS và các chất chuyển hóa khác nhau.

Nhóm được lý điều trị: Kháng khuẩn dùng toàn thân: các dẫn xuất imidazole.

Mã ATC: J01XD01.

Phổ kháng khuẩn:

Điểm tới hạn của nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) phân biệt giữa vi khuẩn nhạy cảm với vi khuẩn nhạy cảm trung gian, và vi khuẩn nhạy cảm trung gian với vi khuẩn đề kháng thuốc, như sau:

Nhạy cảm ≤ 4 mg/l và đề kháng > 4 mg/l

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian đối với các loài chọn lọc, và thông tin địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Thông tin này chỉ đưa ra hướng dẫn gần đúng về khả năng vi sinh vật có nhạy cảm với Metronidazole hay không.

Phân loại		
Nhạy cảm Vi khuẩn gram âm hiếu khí	Đề kháng Vi khuẩn gram dương hiếu khí	Kháng ký sinh trùng
<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Anaerobes</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> (đề kháng 70%) <i>Bilophila</i> , <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Veillonella</i>	<i>Actinomyces</i> <i>Anaerobes</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>

Có sự đề kháng chéo với tindazol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố: Sau khi sử dụng một liều đơn 500 mg, nồng độ đỉnh trung bình của Metronidazole trong huyết tương đạt được là 14 - 18 µg/ml sau khi truyền 20 phút. Sau khi tiêm IV một liều đơn 1g, nồng độ đỉnh trong huyết tương của chất chuyển hóa 2-hydroxy đạt được là 3 µg/ml. Nồng độ Metronidazole ổn định trong huyết tương lần lượt là khoảng 17 µg/ml và 13 µg/ml sau khi sử dụng Metronidazole mỗi 8 giờ hoặc 12 giờ.

Tỷ lệ liên kết protein huyết tương nhỏ hơn 10% và thể tích phân bố là $1,1 \pm 0,4$ l/kg.

Chuyển hóa: Metronidazole được chuyển hóa ở gan bằng cách hydroxyl hóa, oxy hóa và glucuronid hóa. Các chất chuyển hóa chính là chất chuyển hóa 2-hydroxy và chất chuyển hóa acid acetic.

Thải trừ: Hơn 50% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, dưới dạng Metronidazole không đổi (khoảng 20% liều dùng) và các chất chuyển hóa của nó. Khoảng 20% liều dùng được bài tiết qua phân. Độ thanh thải là $1,3 \pm 0,3$ ml/phút/kg, trong khi độ thanh thải ở thận khoảng 0,15 ml/phút/kg. Thời gian bán hủy trong huyết tương của Metronidazole là khoảng 8 giờ và của chất chuyển hóa 2-hydroxy là khoảng 10 giờ.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt: Thời gian bán hủy trong huyết tương của Metronidazole không bị ảnh hưởng bởi suy thận, nhưng có thể tăng lên đối với 2-hydroxy- và chất chuyển hóa acid acetic. Trong trường hợp chạy thận nhân tạo, Metronidazole được bài tiết nhanh chóng và thời gian bán hủy trong huyết tương giảm xuống còn khoảng 2,5 giờ. Thảm phân phức tạp không ảnh hưởng đến sự thải trừ Metronidazole hoặc các chất chuyển hóa của nó so với bệnh nhân suy thận.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, quá trình chuyển hóa của Metronidazole được cho là sẽ giảm, dẫn đến thời gian bán hủy trong huyết tương tăng lên. Ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, độ thanh thải có thể giảm còn khoảng 65%, dẫn đến tích tụ Metronidazole trong cơ thể.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Metronidazole đã được chứng minh là không gây đột biến cho tế bào động vật có vú trong nghiên cứu in vitro và in vivo. Metronidazole và chất chuyển hóa đã được chứng minh là gây đột biến trong một số thử nghiệm với tế bào không phải của động vật có vú.

Mặc dù Metronidazole đã được chứng minh là gây ung thư ở một số loài chuột nhưng nó không gây ung thư ở chuột cống hoặc chuột lang. Không có nghi ngờ về khả năng gây ung thư ở người.

Metronidazole uống hàng ngày với liều gấp 5 lần liều tối đa hàng ngày của con người trong hơn 4 tuần gây độc tính tinh hoàn và vô sinh ở chuột đực. Khả năng sinh sản được phục hồi ở hầu hết các đối tượng sau 8 tuần khi ngừng điều trị, tuy trọng lượng tinh hoàn và mào tinh hoàn dưới cũng như số lượng tinh trùng đã được cải thiện nhưng vẫn phải theo dõi thêm.

Metronidazole uống hàng ngày với liều gấp khoảng 6 lần liều tối đa hàng ngày ở người trong ≥ 2 tuần sẽ gây độc tính trên tinh hoàn ở chuột đực. Hầu hết các chỉ số về độc tính trên tinh hoàn được phục hồi trong vòng 2 tháng sau khi ngừng điều trị, tuy trọng lượng tinh hoàn dưới và mào tinh đã được cải thiện nhưng vẫn phải theo dõi thêm.

Những nghiên cứu này chứng minh rằng tác dụng phụ của Metronidazole trên hệ sinh sản nam giới có thể hồi phục hoàn toàn hoặc một phần sau khi ngừng điều trị.

