

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entizol 500 mg vaginální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální tableta obsahuje metronidazolum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tableta.

#### Popis přípravku:

Bílé až slabě nažloutlé podlouhlé bikonvexní tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### *Lokální léčba:*

- trichomoniázy vyvolané prvokem *Trichomonas vaginalis*
- bakteriální vaginózy vyvolané bakteriemi *Gardenella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis*

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dospělí a dospívající

Jedna 500mg tableta se zavádí do pochvy každý večer po dobu 10 dní.

##### *Upozornění*

Vzhledem k tomu, že velmi často je muž asymptomatickým nositelem trichomonádové infekce a rovněž běžnou příčinou reinfekce u žen, mají se léčit oba sexuální partneři současně. Bakteriální vaginóza nevyžaduje obvykle léčbu obou partnerů.

##### Způsob podání

Vaginální podání.

Ve vzácných případech značné vaginální suchosti je možné, že se tableta nerozpustí a bude z pochvy vyloučena neporušená. V důsledku toho není léčba optimální. Aby se této situaci předešlo, doporučuje se tabletu před zavedením do příliš suché pochvy mírně navlhčit převařenou a vychlazenou vodou.

Během menstruace se léčba nesmí přerušit.

#### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné nitroimidazolové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- 1. trimestr těhotenství
- kojení.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní opatnosti je třeba zejména u:

- pacientů s těžkým onemocněním jater (metronidazol je metabolizován pomalu, což vede k akumulaci metronidazolu a jeho metabolitů v plazmě). Těmto pacientům mají být proto podávány s opatrností snížené dávky metronidazolu.
- pacientů trpících epilepsií či jiným neurologickým onemocněním. U pacientů léčených systémovým podáním metronidazolu se vyskytly záchvaty křečí a periferní neuropatie. Pacientům s chorobami centrálního nervového systému má být Entizol podáván s opatrností.
- pacientům s leukopenií nebo s leukopenií v anamnéze (metronidazol vaginální tablety může vyvolat nebo zhoršit leukopenii, zejména při dlouhodobém nebo opakovaném podávání).

Příležitostně se vyskytla během léčby metronidazolem vaginální nebo cervikální kandidóza, která vyžaduje léčbu příslušným antimykotikem.

Během léčby přípravkem Entizol a alespoň jeden den po jejím ukončení nesmějí být požívány alkoholické nápoje, protože by mohlo dojít k vyvolání nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

U pacientů s Cockayneovým syndromem byly při používání přípravků obsahujících metronidazol určených k systémovému podání hlášeny případy závažné hepatotoxicity / akutního jaterního selhání, včetně případů s fatálním následkem a velmi rychlým nástupem po zahájení léčby. Metronidazol se u této skupiny pacientů nemá používat, pokud přínos léčby nepřeváží její riziko a pouze tehdy, jestliže není k dispozici alternativní léčba. Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí, které je nutné opakovat i během léčby a po jejím ukončení, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálního rozmezí nebo dokud není dosaženo výchozích hodnot. Jestliže dojde během léčby ke značnému zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, má být podávání léčivého přípravku ukončeno. Pacienty s Cockayneovým syndromem je nutno upozornit, aby jakékoli symptomy možného poškození jater oznámili neprodleně svému lékaři a aby přestali metronidazol používat (viz bod 4.8).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metronidazol potencuje účinek perorálních antikoagulancií a prodlužuje protrombinový čas. Tato léčiva se nemají podávat společně. Je-li společné podání nezbytné, je třeba sledovat protrombinový čas a určit správnou dávku antikoagulancií.

Aktivátory mikrosomálních enzymů, jako je fenytoin nebo fenobarbital, zvyšují rychlost jeho metabolismu, zatímco léčiva potlačující mikrosomální enzymy (např. cimetidin) mohou prodloužit biologický poločas.

U pacientů stabilizovaných na relativně vysokých dávkách lithia vedlo podávání metronidazolu ke zvýšení sérových koncentrací lithia se zvýšením známek toxicity lithia. Při současném podávání metronidazolu a lithia je třeba opatrnosti a mají být prováděny časté kontroly sérových koncentrací lithia a kreatininu.

Metronidazol může potencovat účinky alkoholu. Požívání alkoholu během léčby metronidazolem může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou návaly, pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení a bolest břicha.

Při současném užívání metronidazolu a disulfiramu se vyskytly psychotické reakce a zmatenost. Pacientům, kteří užívali disulfiram v posledních 14 dnech, nesmí být metronidazol podáván.

Metronidazol může ovlivnit některé laboratorní výsledky (AST, ALT, LDH, triacylglyceroly, hladinu glukosy, leukocyty).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Metronidazol je kontraindikován v prvním trimestru těhotenství.

Nejsou dostatečně kontrolované studie sledující podávání metronidazolu těhotným ženám.

V těhotenství je možné metronidazol podávat pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

##### *Kojení*

Metronidazol je vylučován mateřským mlékem v koncentracích podobných jeho koncentracím v plazmě. V období kojení se metronidazol nesmí podávat. Je-li léčba nezbytná, kojení má být přerušeno.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neexistují žádné údaje o negativním působení metronidazolu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Zdá se, že vaginálně aplikovaný metronidazol má nízkou toxicitu a je obecně dobře snášen. Hlavními nežádoucími účinky vaginálních přípravků s metronidazolem jsou lokální reakce. Při dlouhodobém používání se může vyvinout plísňová infekce.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### **Infekce a infestace**

Časté: zánět děložního čípku nebo vaginitida způsobená kvasinkami (svědění v pochvě, bolest při pohlavním styku, hustý, bílý vaginální výtok bez zápachu nebo s mírným zápachem)

##### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Není známo: leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie

##### **Poruchy imunitního systému**

Není známo: anafylaktický šok, anafylaxe

##### **Poruchy metabolismu a výživy**

Není známo: nechutenství

##### **Psychiatrické poruchy**

Není známo: depresivní nálada, nervozita, psychotické poruchy, včetně zmatenosti a halucinací

##### **Gastrointestinální poruchy**

Méně časté: průjem, nauzea nebo zvracení, změna chuti včetně kovové chuti, sucho v ústech, ochlupení jazyka

##### **Poruchy jater a žlučových cest**

Není známo: porucha funkce jater (např. zvýšené aminotransferázy a bilirubin v séru)

### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté: křeče v břiše

### **Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: pálivá bolest při močení nebo časté močení, tmavá moč

### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně časté: vulvitida (svědění, pálivá bolest, zarudnutí v oblasti genitálií), podráždění penisu sexuálního partnera

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Není známo: nepříjemné pocity v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, horečka, pocit slabosti

**Při systémovém podávání metronidazolu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:**

### **Poruchy nervového systému**

Méně časté: bolest hlavy, periferní neuropatie, závrať, poruchy motorické koordinace (ataxie)

Není známo: ospalost, dysgeuzie, křeče

### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Vzácné: kožní vyrážka, kopřivka, erythema multiforme, angioedém

Léčba se musí přerušit, objeví-li se neurologické příznaky. Těžké případy mohou vyžadovat urgentní lékařskou péči.

U pacientů s Cockayneovým syndromem byly hlášeny případy závažné ireverzibilní hepatotoxicity/akutního jaterního selhání, včetně případů s fatálními následky s velmi rychlým nástupem po zahájení systémového používání metronidazolu (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Letální dávka metronidazolu u lidí není známa.

Po podání více než 15 g metronidazolu jednorázově byla pozorována nauzea, zvracení a ataxie. Záchvaty a periferní neuropatie byly pozorovány při podávání 6–10,4 g metronidazolu po dobu 5–7 dní při radioterapii kožní malignity. LD<sub>50</sub> u potkanů je 5 g/kg tělesné hmotnosti.

### *Léčba*

Neexistuje specifické antidotum, a proto má být zavedena podpůrná a symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: gynekologická antiinfektiva a antiseptika, imidazolové deriváty.  
ATC: G01AF01

Metronidazol je nitroimidazolový derivát, který vykazuje antimikrobiální a antiprotozoální účinky.

#### *Mechanismus účinku*

Metronidazol snadno proniká buněčnou membránou jednobuněčných organismů, jako jsou protozoa a bakterie. Do savčích buněk nepenetruje. Redukční potenciál metronidazolu je nižší než ferredoxinu, proteinu přenášejícího elektron. Tento protein je přítomen v anaerobních organismech nebo v organismech s nízkým obsahem kyslíku. Nitroskupina metronidazolu je redukována rozdílem v redukčních potenciálech. Je známo, že redukovaný produkt štěpí v těchto organismech řetězec DNA.

Metronidazol je účinný na řadu protozoí: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histiolytica* a *Balantidium coli*

Rovněž má silnou antibakteriální aktivitu proti:

- Gramnegativní tyčinky: *Bacteroides species*, včetně skupiny *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*.
- Grampozitivní tyčinky: *Eubacterium*, *Clostridium*.
- Grampozitivní koky: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Metronidazol má *in vivo* účinky proti těmto vaginálním bakteriím: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* a *Mycoplasma hominis*.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Absorpce*

Asi 20 % vaginálně podané dávky metronidazolu (500 mg) je absorbováno do organismu. Je dosaženo asi 12 % plasmatických hladin dosažených po jednorázovém perorálním podání 500 mg metronidazolu. Maximální plasmatické koncentrace  $C_{\max}$  1,89 mg/l je dosaženo po  $t_{\max}$  = 20 hodin.

#### *Distribuce*

Méně než 20 % cirkulujícího metronidazolu je vázáno na plazmatické proteiny.

Metronidazol je distribuován do většiny tělesných tekutin a tkání, včetně kostí, žluči, slin, pleurální tekutiny, peritoneální tekutiny, vaginálního sekretu, semenné tekutiny, cerebrospinálního likvoru a cerebrálních a hepatálních abscesů. Prochází placentou a v mateřském mléce dosahuje stejných koncentrací jako v plazmě.

U dospělých osob s normální funkcí jater a ledvin je plasmatický poločas metronidazolu 6-8 hodin. U pacientů s poruchami funkce jater může být plasmatický poločas metronidazolu prodloužen.

#### *Biotransformace*

Přibližně 30-60 % perorální dávky metronidazolu je metabolizováno v játrech hydroxylací, oxidací postranního řetězce a konjugací s kyselinou glukuronovou. Hlavní metabolit 2-hydroxy-metronidazol má rovněž antibakteriální a antiprotozoální aktivitu.

#### *Eliminace*

Metronidazol a jeho metabolity se eliminují převážně ledvinami (60–80 %). Pouze 6–15 % podané dávky je vylučováno do stolice. Renální clearance metronidazolu je 70–100 ml/min. Může dojít k tmavému zabarvení moči, které je dané ve vodě rozpustným pigmentem vznikajícím štěpením metronidazolu.

U starších pacientů může dojít ke snížení renální clearance metronidazolu.

Metronidazol lze odstranit hemodialýzou, ale nelze odstranit peritoneální dialýzou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Genotoxicita*

*In vitro* studie prokázaly mutagenitu, která nebyla pozorována ve studiích *in vivo* u savců. Dlouhodobé sledování u myší a potkanů ukázalo, že perorální metronidazol má mutagenní aktivitu. Toto nebylo pozorováno u křečků.

#### *Kancerogenita*

Některé studie na myších s metronidazolem prokázaly zvýšený sklon ke vzniku plicních tumorů. U potkaních samic léčených vysokými dávkami metronidazolu se objevil vyšší výskyt jaterních malignit. Jedna studie popisuje zvýšený výskyt maligního lymfomu a rakoviny plic u myší léčených celoživotně metronidazolem.

Sledování potkaních samic dostávajících dlouhodobě perorálně metronidazol prokázalo signifikantní zvýšení výskytu nejrozličnějších nádorů zejména karcinomu prsu a jaterních malignit.

#### *Reprodukční toxicita*

Metronidazol nemá teratogenní účinky na plod, je-li podáván v dávkách převyšujících pětinašobek obvyklé dávky u lidí. Parenterální metronidazol podávaný březím myším v dávkách odpovídajících obvyklým lidským dávkám byl pro plod toxický. Toto nebylo pozorováno při perorálním podávání metronidazolu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza, povidon, krospovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina stearová

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC//PVC blistr (1 blistr obsahuje 10 tablet) v krabici. Velikost balení: 10 a 50 vaginálních tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

54/127/72-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17.07.1972  
Datum posledního prodloužení registrace: 16.4.2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 1. 2023