

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entizol 250 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje metronidazolum 250 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: tekutá glukóza.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku: bílé až slabě nažloutlé kulaté ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha je určena pouze pro usnadnění dělení pro snadné polykání a nikoli pro rozdělení na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Entizol je indikován u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let k léčbě následujících infekcí způsobených citlivými původci (viz bod 5.1.):

- trichomoniázy;
- lambliazy;
- amebiázy (všech klinických forem);
- anaerobních infekcí nebo závažných smíšených anaerobních a aerobních infekcí, obvykle v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem;
- bakteriální vaginózy;
- infekce bakterií *Helicobacter pylori* provázející onemocnění peptickým vředem (kombinovaná léčba se solemi bizmutu a antibiotikem, např. amoxicilinem).

Profylaxe:

- anaerobních infekcí před břišními, gynekologickými a porodnickými operacemi.

Při použití metronidazolu je vždy nutné vzít v úvahu lokální i mezinárodní doporučení pro správné použití antimikrobiálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obvyklá doporučená dávka přípravku je:

Trichomoniáza

Dospělí, dospívající a děti ve věku nad 10 let: 2000 mg v jedné dávce nebo 250 mg 3krát denně po dobu 7 dnů nebo 500 mg dvakrát denně po dobu 5–7 dnů.

Děti ve věku <10 let: 40 mg/kg perorálně v jedné dávce nebo 15–30 mg/kg/den ve 2–3 dílčích dávkách po dobu 7 dnů. Jednotlivá dávka nemá překročit 2000 mg.

Upozornění: Oba sexuální partneři mají být léčeni současně.

Amebiáza

Dospělí: 750 mg (3 tablety) 3krát denně po dobu 5–10 dnů.

Dospívající a děti ve věku nad 10 let: 500–750 mg 3krát denně po dobu 5–10 dnů.

Děti ve věku 7–10 let: 250 mg 3krát denně po dobu 5–10 dnů.

U všech věkových skupin od 3 let mohou být dávky stanoveny podle tělesné hmotnosti následovně: 35–50 mg/kg denně ve 3 dílčích dávkách po dobu 5 až 10 dnů s maximální dávkou 2400 mg/den.

Lambliáza

Dospělí, dospívající a děti >10 let: 2000 mg jednou denně po dobu 3 dnů nebo 500 mg 2krát denně po dobu 7–10 dnů.

Děti ve věku 7–10 let: 1000 mg jednou denně po dobu 3 dnů.

Děti ve věku 3–7 let: 750 mg jednou denně po dobu 3 dnů.

U všech věkových skupin mohou být dávky vypočítány podle tělesné hmotnosti následovně: 15–40 mg/kg/den ve 2–3 dílčích dávkách.

Anaerobní infekce

Přípravek Entizol je možné podávat samostatně nebo v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léčivými přípravky. Průměrná doba léčby nemá přesáhnout 7 dní, ale v nutných případech může být prodloužena.

Léčba anaerobních infekcí

Dospělí a dospívající starší než 12 let: 250–500 mg 3krát denně.

Děti ve věku 3–12 let: Obvyklá denní dávka je 20–30 mg/kg/den v jedné dávce denně nebo v dílčích dávkách 7,5 mg/kg každých 8 hodin. Denní dávku je možné zvýšit na 40 mg/kg v závislosti na závažnosti infekce. Délka léčby je obvykle 7 dnů.

Profylaxe anaerobních infekcí (před břišními, gynekologickými a porodnickými operacemi)

Dospělí a dospívající starší než 12 let: úvodem 1000 mg v jediné dávce, následováno dávkou 250 mg 3krát denně do zahájení předoperačního půstu.

Děti ve věku 3–12 let: 20–30 mg/kg v jedné dávce podané 1–2 hodiny před operací.

Bakteriální vaginóza

Dospělí: 500 mg ráno a večer po dobu 7 dnů nebo 2000 mg v jedné dávce (jednou denně).

Dospívající: 2000 mg v jedné dávce (jednou denně).

Léčba infekce bakterií *Helicobacter pylori* provázející onemocnění peptickým vředem

Metronidazol se má užívat nejméně 7 dnů v kombinaci s dalšími léčivými přípravky doporučenými pro léčbu infekcí vyvolaných bakterií *Helicobacter pylori*.

Dospělí: 500 mg 2–3krát denně po dobu 7–14 dnů.

Děti a dospívající: 20 mg/kg/den do maximální dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 7–14 dnů.

Před zahájením léčby je třeba se seznámit se všemi oficiálními doporučeními.

Porucha funkce jater

Protože při těžké poruše funkce jater je eliminační poločas v séru prodloužený a plazmatická clearance je zpžděná, u pacientů se těžkou poruchou funkce jater jsou nutné nižší dávky (viz bod 5.2).

U pacientů s hepatální encefalopatií má být denní dávkování sníženo na třetinu a dávka může být podávána jednou denně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U této populace jsou k dispozici omezené údaje. Tyto údaje neukazují na potřebu snížení dávky (viz bod 5.2).

U pacientů podstupujících hemodialýzu má být konvenční dávka metronidazolu naplánována během dnů po hemodialýze, pro kompenzaci odstranění metronidazolu během procedury.

U pacientů s renálním selháním podstupujících intermitentní peritoneální dialýzu nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu není nutná žádná rutinní úprava dávkování.

Starší pacienti

Přípravek se má podávat s opatrností u starších pacientů, zvláště pokud jsou podávány vysoké dávky.

Způsob podání

Léčivý přípravek se může užívat nezávisle na jídle.

V případě gastrointestinálních nežádoucích účinků je doporučeno užívat přípravek během nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na metronidazol nebo jiné nitroimidazolové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Pacienti mají být informováni, že metronidazol může způsobit ztmavnutí moči.

Závažné kožní nežádoucí reakce

U metronidazolu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, jako jsou akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.8). Většina hlášených případů SJS se vyskytla během 7 týdnů od zahájení léčby metronidazolem. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a mají být pečlivě monitorováni s ohledem na kožní reakce. Pokud jsou přítomné příznaky AGEF, SJS nebo TEN (např. příznaky podobné chřipce, progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi), má být léčba okamžitě vysazena a zvážena alternativní terapie.

Krevní dyskrasie

Pacienti, u kterých před a po podání metronidazolu byly nalezeny závažné odchylky v krevním obrazu, musí v případě nutnosti opakovaného podání být pečlivě sledováni.

Během léčby musí být monitorován krevní obraz.

V ojedinělých případech může dlouhodobé užívání metronidazolu způsobit reverzibilní aplastickou anémii. Pokud existuje klinické podezření na tento nežádoucí účinek, doporučuje se přerušit podávání metronidazolu a zvolit alternativní léčbu.

Poruchy nervového systému

U pacientů léčených metronidazolem se vyskytly záchvaty křečí a periferní neuropatie projevující se pocity necitlivosti a paresteziemi končetin. Entizol se má používat s opatrností u pacientů s aktivním nebo chronickým závažným onemocněním periferního a centrálního

nervového systému vzhledem k riziku neurologického zhoršení.

Pseudomembranózní kolitida

Pseudomembranózní kolitida v souvislosti s léčbou antibiotiky byla zaznamenána téměř u všech antibiotik, včetně metronidazolu, a může být, co se závažnosti týče, od mírné po život ohrožující. Tuto diagnózu je nutné zvážit u pacientů s průjmem, který se objeví během nebo po podání metronidazolu (viz bod 4.8). Je nutné zahájení specifické léčby pro infekci způsobenou bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Intenzivní nebo prodloužená léčba metronidazolem

Pokud se metronidazol podává déle než 10 dní, je sledování krevního obrazu nezbytné a pacienti mají být monitorováni s ohledem na nežádoucí účinky, jako jsou periferní nebo centrální neuropatie (jako jsou parestzie, ataxie, závratě, záchvaty křečí).

Je třeba zvážit použití metronidazolu po dobu delší než je nezbytně nutné. Léčba se má opakovat pouze v odůvodněných případech. Tato omezení jsou nutná, protože nelze vyloučit poškození lidských zárodečných buněk a studie na zvířatech ukázaly zvýšení incidence některých nádorů (viz bod 5.3).

Kandidózy

U diagnostikované nebo dosud nediagnostikované kandidózy může při léčbě metronidazolem dojít ke zhoršení příznaků.

Laboratorní testy

Metronidazol může interferovat se stanovením AST, ALT, LDH, triacylglycerolů nebo glukózy v séru, pokud je laboratorní vyšetření založeno na bazi extinkce v UV spektru.

Disulfiramové reakce

Pacienti mají být informováni, aby během léčby metronidazolem a po dobu nejméně 48 hodin po ní nekonsumovali alkohol v důsledku možné disulfiramové reakce (antabusový efekt) (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Vzhledem k lékové formě se doporučuje nepodávat perorální tablety přípravku Entizol dětem do 3 let věku.

Poruchy funkce jater

Metronidazol je metabolizován hlavně oxidací v játrech. V případě závažné jaterní insuficience může dojít ke značnému snížení clearance metronidazolu. U pacientů s jaterní encefalopatií může docházet k akumulaci metronidazolu a vzestup plazmatických koncentrací metronidazolu může přispívat ke vzniku encefalopatie. Proto má být metronidazol u pacientů s poruchou jaterní funkce užíván s opatrností (viz bod 4.2).

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 důsledkem a velmi rychlým nástupem po zahájení léčby Metronidazol se u této skupiny pacientů nemá užívat, 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 (viz bod 4.8) oznámili neprodleně svému lékaři a aby přestali metronidazol užívat.

Látky prodlužující QT interval

V případě nutnosti podat současně s metronidazolem látky, které prodlužují QT interval (amiodaron, astemizol, terfenadin), má být pacient informován, aby kontaktoval ihned lékaře, pokud se objeví závratě, mdloby, palpitace, nepravidelný srdeční rytmus, respirační insuficience nebo dočasná ztráta vědomí (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Přípravek obsahuje tekutou glukózu. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kumarinové deriváty

Současná léčba metronidazolem může zesílit antikoagulační účinek těchto léků a zvýšit riziko krvácení v důsledku snížené hepatální degradace. Může být nutná úprava dávky antikoagulancia.

Fenytoin, fenobarbital

Fenytoin nebo fenobarbital indukují enzymy, které metabolizují metronidazol na jeho hydroxyderivát, čímž snižují biologický poločas přibližně na 3 hodiny.

Cimetidin

Současné užívání léčiv snižujících aktivitu jaterních mikrozomálních enzymů, jako je cimetidin, může prodloužit poločas a snížit plazmatickou clearance metronidazolu.

Lithium

U pacientů léčených vysokými dávkami lithiových solí se během krátkodobé léčby metronidazolem může zvýšit koncentrace lithia v séru, může dojít ke zvýšení jeho toxicity a ke známám poškození ledvin. Dávka lithia se má snížit nebo event. lithium vysadit v případě nutnosti podávání metronidazolu.

Během současného podávání těchto léků je nutná opatrnost a je nutné často kontrolovat hladiny lithia, elektrolytů a kreatininu v séru.

Fluoruracil

Metronidazol snižuje clearance fluoruracilu, a proto může dojít ke zvýšené toxicitě fluoruracilu.

Cyklosporin

U pacientů léčených cyklosporinem současně s metronidazolem, existuje riziko zvýšení hladin cyklosporinu v séru.

Při současném podání mají být pečlivě monitorovány hladiny cyklosporinu a kreatininu v séru a podle potřeby upraveny dávky cyklosporinu. Pacientům má být doporučeno, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky toxicity cyklosporinu, jako jsou nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, závratě, únava, bolest hlavy, třes a křeče.

Busulfan

Plazmatické hladiny busulfanu mohou být při užívání metronidazolu zvýšeny, což může vést k závažné toxicitě busulfanu. Mechanismus interakce nebyl popsán. V důsledku možné závažné toxicity a mortality související se zvýšenými plazmatickými hladinami busulfanu není současné použití s metronidazolem doporučeno.

Amiodaron

Při současném podávání metronidazolu a amiodaronu bylo hlášeno prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Může být vhodné monitorovat QT interval na EKG, pokud se používá amiodaron v kombinaci s metronidazolem. Pacienti léčení ambulantně mají vyhledat lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky, které by mohly ukazovat na rozvoj torsade de pointes, jako jsou závratě, palpitace nebo synkopa.

Astemizol, terfenadin

Byly zaznamenány izolované zprávy o prodloužení QT intervalu a komorových arytmiích vyskytujících se u pacientů léčených metronidazolem. Současné podávání s jinými látkami, které mohou prodlužovat QT interval, může teoreticky vést k aditivním účinkům. Pokud je nezbytné podávat tyto látky současně s metronidazolem, má být pacient informován, aby ihned kontaktoval lékaře, pokud se objeví symptomatické změny srdečního rytmu (viz bod 4.4).

Alkohol

Metronidazol inhibuje alkoholdehydrogenázu a další enzymy, které jsou odpovědné za oxidační proces. U pacientů, kteří užívají metronidazol s alkoholem, byly pozorovány mírné nežádoucí účinky podobné těm, které se objevují po disulfiramu, jako jsou zrudnutí obličeje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, abdominální křeče, pocení (viz bod 4.4).

Disulfiram

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Metronidazol přechází přes placentární bariéru a rychle proniká do fetální cirkulace. Bezpečné použití metronidazolu během těhotenství nebylo dostatečně doloženo. Zejména jsou nejednoznačné studie použití v rané fázi těhotenství. Některé studie ukazují zvýšený počet malformací. V pokusech na zvířatech nevykazoval metronidazol teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Během prvního trimestru má být přípravek použit pouze k léčbě závažných, život ohrožujících infekcí v případě, kde není žádná bezpečnější alternativa. Během druhého a třetího trimestru má také být přípravek použit k léčbě infekcí pouze, převyšuje-li očekávaný přínos jednoznačně možné riziko.

Kojení

Metronidazol a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány mateřským mlékem a byly detekovány v plazmě kojených dětí, jejichž matky byly metronidazolem léčeny (viz bod 5.2).

Vzhledem k průkazu karcinogenity metronidazolu u některých druhů zvířat (viz bod 5.3) a nejasnému riziku u člověka se přípravek nemá podávat kojícím ženám. Pokud je jeho podání nezbytné, je třeba kojení přerušit. Vzhledem k prodlouženému poločasů metronidazolu se má kojení po skončení léčby metronidazolem obnovit až po 2–3 dnech.

Fertilita

Studie na zvířatech ukazují možný negativní vliv metronidazolu na mužský reprodukční systém (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o možném riziku ospalosti, závratí, zmatenosti, ataxie, halucinací, křečí nebo přechodné poruchy zraku a má jim být doporučeno, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se takové příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou hlavně spojeny s prodlouženou dobou léčby nebo užíváním vysokých dávek. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnují, bolest hlavy, nauzeu, kovovou pachut' v ústech, zvracení, průjem, bolest břicha, zácpu a riziko neuropatie v případě dlouhotrvající léčby. Závažné nežádoucí účinky se vyskytují při standardních doporučených režimech vzácně. Lékaři, kteří zvažují léčbu po dobu delší, než je doporučeno, mají zvážit možný terapeutický přínos oproti riziku periferní neuropatie.

Frekvence nežádoucích účinků uvedená níže je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace:

Vzácné: průjem spojený s bakterií *Clostridium difficile*, pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4).

Není známo: kandidóza.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie (ustupuje krátce po ukončení léčby).

Velmi vzácné: agranulocytóza, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie.

Není známo: aplastická anémie (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaxe.

Velmi vzácné: anafylaktický šok.

Není známo: angioedém, kopřivka, horečka.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: anorexie.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: psychotické poruchy, včetně zmatenosti a halucinací.

Není známo: depresivní nálada, nervozita.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolesti hlavy.

Velmi vzácné:

- encefalopatie (např. zmatenost, horečka, bolest hlavy, halucinace, paralýza, citlivost na světlo, poruchy zraku a pohybu, ztuhlý krk) a subakutní cerebelární syndrom (např. ataxie, dysartrie, porucha chůze, nystagmus a třes), které mohou vymizet po ukončení podávání léku;
- ospalost, závratě, křeče.

Není známo:

- během intenzivní a/nebo prodloužené léčby metronidazolem byly hlášeny periferní senzorická neuropatie nebo přechodné epileptiformní záchvaty. Ve většině případů neuropatie vymizela po ukončení léčby nebo po snížení dávky.
- aseptická meningitida;
- nespavost.

Porucha oka

Velmi vzácné: poruchy zraku, jako jsou diplopie a myopie, které jsou ve většině případů přechodné, rozmazané vidění, snížená zrková ostrost, změny barevného vidění.

Není známo: optická neuropatie/neuritida.

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: porucha sluchu/ztráta sluchu (včetně senzorineurální), tinitus.

Srdeční poruchy

Není známo: prodloužení QT intervalu.

Gastrointestinální poruchy

Nejčastějším nežádoucím účinkem metronidazolu je nauzea, která se vyskytla přibližně u 12 % pacientů a občas byla provázena pocitem sucha v ústech a štiplavou nepříjemnou kovovou chutí. Mezi další občasné gastrointestinální nežádoucí účinky patří zvracení, průjem, bolest břicha a zácpa.

Není známo: orální mukozitida, potažený jazyk.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT, alkalická fosfatáza), cholestatická nebo smíšená hepatitida a hepatocelulární jaterní poranění, žloutenka a pankreatitida, které jsou reverzibilní po vysazení léku.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: kožní vyrážky, pustulární erupce, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, pruritus, zarudnutí.

Není známo: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza, fixní léková erupce.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: myalgie, artralgie.

Poruchy ledvin a močových cest:

Velmi vzácné: pálení nebo bolest močové trubice, cystitida, ztmavnutí moči (v důsledku metabolitu metronidazolu).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: poševní nebo vaginální suchost, bolest při pohlavním styku, snížení libida.

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 užívání metronidazolu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých.

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

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno perorální užití jednotlivé dávky až ve výši 15 g. Hlášenými příznaky byly nauzea, zvracení a ataxie.

Perorální metronidazol byl studován jako radiační senzibilizátor při léčbě maligních tumorů.

Byly popsány neurotoxické projevy, včetně křečí a periferní neuropatie po 5–7 dnech podávání 6–10 g obden.

Léčba předávkování

Neexistuje specifické antidotum, a proto má být zavedena podpůrná a symptomatická léčba. Metronidazol lze odstranit hemodialýzou, ale nelze odstranit peritoneální dialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiprotozoika, deriváty nitroimidazolu
ATC kód: P01AB01

Mechanismus účinku

Metronidazol snadno proniká do jednobuněčných organismů, protozoí a bakterií a neproniká snadno do savčích buněk. Oxidoredukční potenciál metronidazolu je nižší než potenciál ferredoxinu, proteinu transportujícího elektrony. Tento protein je přítomen v anaerobních organismech a v organismech chudých na kyslík. Rozdíl potenciálů vyvolává redukci metronidazolové nitroskupiny. Reaktivní meziprodukty způsobují přerušení řetězce DNA v těchto organismech.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinky metronidazolu jsou závislé na koncentraci. Účinnost metronidazolu závisí hlavně na kvocientu maximální sérové koncentrace ($C_{\max}$) a na minimální inhibiční koncentraci (MIC) pro příslušný mikroorganismus.

Hraniční hodnoty

Pro testování metronidazolu platí obvyklé řady ředění. Byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace pro rezistentní mikroorganismy:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 7.1, March 2017*) hraniční hodnoty oddělující citlivé (S) od rezistentních (R) mikroorganismů jsou následující:

Mikroorganismus	Citlivý	Rezistentní
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
Jiné grampozitivní anaeroby	≤4 mg/l	>4 mg/l
Gramnegativní anaeroby	≤4 mg/l	>4 mg/l

¹ Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických hraničních hodnotách (ECOFF), které rozlišují izoláty divokého typu od izolátů se sníženou citlivostí

Seznam citlivých a rezistentních mikroorganismů:

Obecně citlivé druhy
Anaeroby

<i>Clostridium 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>
Jiné mikroorganismy
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Druhy, u kterých může být problém získaná rezistence
<i>Gramnegativní aeroby</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaeroby

Přirozeně rezistentní mikroorganismy
Všechny obligátní aeroby
<i>Grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

- [°] V době publikace těchto tabulek nebyly dostupné žádné aktualizované údaje.
V základní literatuře, publikovaných standardních odkazech a doporučeních pro léčbu se citlivost těchto kmenů předpokládá.
- ^Δ Pouze pro použití u pacientů s alergií na penicilin

Mechanismus rezistence na metronidazol

Mechanismus rezistence na metronidazol je chápán stále pouze částečně.

Navrhované mechanismy rezistence na metronidazol zahrnují:

1. Snížená absorpce léku nebo jeho zvýšené vylučování z buňky
2. Snížená aktivace metronidazolu / změna v biologickém cíli
3. Zvýšení schopnosti vychytávání kyslíku (SOD / kataláza / peroxidáza)
4. Zvýšená aktivita enzymů pro opravu DNA.

Kmeny *Bacteroides* rezistentní na metronidazol mají geny, které kódují nitroimidazolové reduktázy, které jsou odpovědné za konverzi nitroimidazolů na aminoimidazoly. Tvorba antibakteriálních účinných nitroso radikálů je tak inhibována.

Metronidazol je často používán v léčebných režimech pro *H.pylori*, mikroaerofilní bakterii, ale rezistence na léčivo je častá. Na rozdíl od anaerobů je u *H.pylori* redukce metronidazolu zprostředkována hlavně na kyslík necitlivou NADPH nitroreduktázou kódovanou rdxA genem. U kmenů rezistentních na metronidazol byly identifikovány různé mutace zahrnující gen rdxA. Tyto mutace jsou rozpoznávány jako hlavní mechanismus vedoucí k rezistenci na metronidazol u *H. pylori*.

Existuje kompletní zkřížená rezistence mezi metronidazolem a dalšími nitroimidazolovými deriváty (tinidazol, ornidazol, nimorazol). Prevalence získané rezistence jednotlivých druhů se může lišit v závislosti na regionu a čase. Proto mají být pro odpovídající léčbu závažných infekcí k dispozici specifické lokální informace týkající se rezistence. Pokud existuje pochybnost o účinnosti metronidazolu v důsledku lokální rezistence, je třeba vyhledat pomoc odborníka. Zvláště v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je nutná mikrobiologická diagnóza, včetně stanovení druhů mikroorganismů a jejich citlivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Alespoň 80 % metronidazolu je rychle absorbováno z gastrointestinálního ústrojí po perorálním podání.

Po perorálním podání 250 mg, 500 mg nebo 2 g metronidazolu zdravým dospělým nalačno je vrcholových koncentrací nezměněného metronidazolu a aktivních metabolitů v průměrné výšce 4,6–6,5 µg/ml, 11,5–13 µg/ml a 30–45 µg/ml v plazmě dosaženo během 1-3 hodin. Rychlost absorpce a vrcholové plazmatické koncentrace jsou sníženy při podání metronidazolu s potravou.

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, seminální tekutiny, cerebrospinálního likvoru a cerebrálních a hepatálních abscesů. Prochází placentou a v mateřském mléce dosahuje stejných koncentrací jako v plazmě.

Ve studii u sedmi kojených dětí, jejichž matky užívaly metronidazol perorálně v dávce 400 mg 3krát denně, byly změřeny sérové hladiny 4-8 hodin po podání dávky matce a 30-90 minut po kojení. Jejich průměrné plazmatické hladiny byly 1,6 mg/l pro metronidazol a 1,4 mg/l pro hydroxymetronidazol. Tyto hladiny odpovídají 12,5 % až 25,6 % plazmatických hladin metronidazolu, resp. hydroxymetronidazolu matky.

Biotransformace

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

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 určitou antibakteriální a antiprotozoální aktivitu.

Eliminace

U dospělých zdravých osob bylo po podání jednorázové dávky 750 mg radioizotem značeného metronidazolu vyloučeno během 24 hodin v nezměněné formě nebo ve formě metabolitů 19 % močí a 3 % stolicí. Během 5 dnů bylo v nezměněné formě nebo ve formě metabolitů vyloučeno 77 % podané dávky močí a 14 % stolicí. Nezměněný metronidazol vyloučený močí odpovídá 7-12 % dávky.

Eliminační poločas je přibližně 8 (6–10) hodin.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů:

Porucha funkce ledvin zpožďuje vylučování pouze v nevýznamném stupni. Eliminační poločas metronidazolu je u poruchy funkce ledvin nezměněn; u takových pacientů však dochází k

zadržení metabolitů metronidazolu. Klinický význam tohoto zjištění však v současnosti není znám.

U těžké poruchy funkce jater může být očekávána zpožděná plazmatická clearance a prodloužený biologický poločas (až na 30 hodin).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

V alespoň 6 studiích u myší, včetně studie, v níž byl metronidazol zvířatům aplikován intermitentně (každé 4 týdny), byla hlavním účinkem metronidazolu podpora vzniku plicních tumorů. Po velmi vysokých dávkách (500 mg/kg/den) došlo i ke statisticky významnému zvýšení incidence maligních tumorů jater u myších samců. Navíc v jedné studii, v níž byl myším metronidazol aplikován v potravě po celou dobu života, došlo ke zvýšení incidence maligních lymfomů a plicních neoplasmů. V dlouhodobých studiích, v nichž byl potkanům aplikován metronidazol perorálně, došlo ke statisticky významnému zvýšení incidence různých neoplasmů u samic, a to zvláště tumorů prsních žláz a jater.

Ve dvou studiích kancerogenity, které byly provedeny po celou dobu života u křečků, nebyl prokázán kancerogenní účinek metronidazolu.

Mutagenita

Bylo prokázáno, že metronidazol je mutagenní u bakterií *in vitro*. Studie provedené na savčích buňkách *in vitro* a rovněž *in vivo* u potkanů poskytují nejednoznačné výsledky mutagenního potenciálu metronidazolu.

Reprodukční toxicita

Publikované studie reprodukční toxicity poukazují na hormonální disturbanci s ovlivněním fertility u potkanů.

Po opakovaném podávání potkanům po dobu 26-80 týdnů byla pozorována testikulární a prostatická dystrofie při vysokých dávkách.

U potkanu nebo králíků nebyla pozorována teratogenita ani embryotoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bramborový škrob, tekutá glukóza, želatina, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Červený /PVC/Al blistr (1 blistr obsahuje 10 tablet) v krabici.

Velikost balení: 20 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 / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

25/128/72-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.07.1992
Datum posledního prodloužení registrace: 2.7.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2023