

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metronidazol AVMC 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg metronidazolu.

Pomocná látka se známým účinkem: pšeničný škrob.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým "M1" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Terapeutické indikace vyplývají z antiparazitárního a antibakteriálního působení metronidazolu a z jeho farmakokinetických charakteristik. U těchto indikací je přihlíženo jak ke klinickým studiím, z nichž tento léčivý přípravek vzešel, tak k jeho místu v řadě antiinfektiv, které jsou v současné době k dispozici.

Indikace se omezují na infekce vyvolané mikroorganismy definovanými jako senzitivní:

- amebiáza;
- urogenitální trichomoniáza;
- nespecifické vaginitidy;
- lambliazy;
- léčba infekcí vyvolaných senzitivními anaerobními bakteriemi při chirurgických výkonech;
- následná léčba infekcí vyvolaných senzitivními anaerobními bakteriemi po injekční léčbě.

Metronidazol AVMC je určen pro dospělé, dospívající a děti starší 6 let.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Amebiáza

Dospělí: 2250 mg denně (3 tablety 3krát denně).

Děti: 30 – 40 mg/kg/den ve 3 dílčích dávkách.

Děti ve věku od 6 let (s tělesnou hmotností od 20 kg) do 10 let: 750 mg denně (1 tableta 3krát denně).

Dospívající a děti ve věku nad 10 let: 1500 mg denně (2 tablety 3krát denně), u závažnějších infekcí až 2250 mg denně (3 tablety 3krát denně).

V případě amébové hepatitidy ve stadiu abscesu má být současně s léčbou metronidazolem provedena evakuace abscesu.

Doba léčby je 7 dní.

Trichomonιάza

Dospělí: U žen (uretritida a vaginitida vyvolané patogenem *Trichomonas vaginalis*) se má přednostně použít kombinovaná léčba zahrnující 500 mg denně perorálně (1 tableta 2krát denně) a 1 vaginální čípek denně (500 mg metronidazolu ve formě vaginálního čípku jiného držitele rozhodnutí o registraci).

Oba sexuální partneři mají být léčeni současně, a to i při absenci pozitivního laboratorního výsledku.

U mužů (uretritida vyvolaná patogenem *Trichomonas vaginalis*): 500 mg denně (1 tableta 2krát denně).

Zcela výjimečně může být nutné zvýšení denní dávky na 750 mg (1 tableta 3krát denně) nebo 1000 mg (2 tablety 2krát denně).

Doba léčby je 10 dní.

Lambliáza

Dospělí: 750 mg denně (1 tableta 3krát denně) až 1000 mg denně (2 tablety 2krát denně).

Děti: Obvyklá denní dávka u dětí 15 mg/kg denně.

Děti ve věku od 6 let (s tělesnou hmotností od 30 kg) do 15 let: 500 mg denně (1 tableta 2krát denně).

Dospívající nad 15 let: 750 mg denně (1 tableta 3krát denně) až 1000 mg denně (2 tablety 2krát denně).

Doba léčby je 5 dní.

Nespecifické vaginitidy

Dospělí a dospívající nad 12 let: 1000 mg denně (2 tablety 2krát denně).

Je třeba souběžně léčit partnera.

Doba léčby je 7 dní.

Léčba infekcí vyvolaných anaerobními bakteriemi (léčba první linie nebo následná léčba)

Dospělí: 1000 mg denně (2 tablety 2krát denně) až 1 500 mg denně (2 tablety 3krát denně).

Děti: Obvyklá denní dávka u dětí je 20 až 30 mg/kg/den v jednotlivé dávce nebo rozděleně.

Děti ve věku od 6 let (s tělesnou hmotností od 20 kg) do 12 let: 500 mg denně (1 tableta 2krát denně).

Dospělí a dospívající nad 12 let: 1000 mg denně (2 tablety 2krát denně) až 1 500 mg denně (2 tablety 3krát denně).

Doba léčby: 7–10 dní nebo při závažnějších infekcích déle.

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek není určen pro děti do 6 let.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky metronidazolu u starších pacientů není nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky metronidazolu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se může metronidazol a metabolity metronidazolu významně kumulovat z důvodu sníženého vylučování močí. Sledování pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné u nedialyzovaných pacientů.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) je třeba sledovat nežádoucí účinky (viz bod 4.8).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížení dávky o 50 %.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek může být užíván s jídlem nebo mezi jídly. V případě gastrointestinálních nežádoucích účinků je doporučeno užívat přípravek během jídla nebo po něm.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jiné imidazolové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Mohou se rozvinout alergické reakce, včetně anafylaktického šoku, které mohou být život ohrožující (viz bod 4.8). V takovém případě musí být metronidazol vysazen a má být zahájena odpovídající léčba.

Závažné kožní reakce

Výsev febrilního generalizovaného erytému provázeného pustulami na začátku léčby budí podezření na akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (viz bod 4.8); vyžaduje přerušeni léčby a kontraindikuje jakékoliv další podávání metronidazolu samostatně nebo v kombinaci.

Byly hlášeny případy závažných kožních reakcí včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a Lyellova syndromu, akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a musí být prováděno důkladné sledování stavu kůže.

Výskyt známek nebo příznaků Stevensova-Johnsonova syndromu a Lyellova syndromu (např. progresivní kožní vyrážka často provázená puchýři nebo lézemi na sliznici) nebo AGEP (febrilní generalizovaný erytém provázený pustulami) (viz bod 4.8) vyžaduje přerušeni léčby a kontraindikuje jakékoliv nové podání metronidazolu samostatně nebo v kombinaci.

Centrální nervová soustava

Pokud se objeví symptomy ukazující na encefalopatii nebo cerebelární syndrom, je třeba pacienta neprodleně znovu vyšetřit a léčbu metronidazolem ukončit.

Během sledování tohoto léčivého přípravku po uvedení na trh byly hlášeny případy encefalopatie. Byly rovněž zaznamenány případy změn spojované s encefalopatií při zobrazení MRI (viz bod 4.8). Pozorované léze jsou nejčastěji lokalizovány v mozečku (zejména v *nucleus dentatus*) a ve *splenium corporis callosi*. Většina případů encefalopatie a změn na MRI je po ukončení léčby reverzibilních. Byly hlášeny výjimečné případy s následkem úmrtí.

Je třeba sledovat výskyt příznaků ukazujících na encefalopatii nebo zhoršení u pacientů s onemocněním centrální nervové soustavy.

V případě výskytu aseptické meningitidy při použití metronidazolu se znovuzahájení léčby nedoporučuje nebo musí být v případě závažné infekce posouzeno z hlediska poměru přínosů a rizik.

Periferní nervový systém

Je třeba sledovat výskyt známek ukazujících na periferní neuropatii, zejména v případě dlouhodobé léčby nebo u pacientů se závažným chronickým nebo progresivním onemocněním periferní nervové soustavy.

Psychiatrické poruchy

Psychotické reakce s možným rizikovým chováním pro pacienta se mohou objevit od podání první dávky, zejména v případě psychiatrické anamnézy (viz bod 4.8). V takovém případě musí být metronidazol vysazen, je třeba informovat lékaře a okamžitě přijmout nezbytná terapeutická opatření.

Poruchy krve

U pacientů, kteří mají v anamnéze hematologické poruchy nebo v případě léčby vysokými dávkami a/nebo dlouhodobé léčby se doporučuje pravidelné provádění vyšetření krve, zejména kontroly diferenciálního počtu leukocytů.

V případě výskytu leukopenie je třeba posoudit vhodnost pokračování v léčbě s ohledem na závažnost infekce.

Lékové interakce

Současné užívání metronidazolu a požívání alkoholických nápojů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné užívání metronidazolu a busulfanu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné užívání metronidazolu a disulfiramu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Interference s laboratorními vyšetřeními

Metronidazol může imobilizovat treponemy, a proto může být výsledek Nelsonova imobilizačního testu falešně pozitivní.

Pacienti s Cockayneovým syndromem

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. V této populaci se metronidazol nemá užívat. Užívání je možné, pouze pokud přínosy léčby převažují její rizika a 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 užívat (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Vzhledem k lékové formě není přípravek určen k použití u dětí mladších 6 let, protože může dojít k špatnému polknutí tablety nebo jejímu vdechnutí.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje jen velmi malé množství lepku (z pšeničného škrobu). Je považován za „bezlepkový“ a je velmi nepravděpodobné, že by způsobil problémy, pokud máte celiakii. Jedna tableta přípravku Metronidazol AVMC neobsahuje více než 8,2 mikrogramů lepku (glutenu).

Pokud máte alergii na pšenici (odlišnou od celiakie), neměl(a) byste tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antabusová reakce

Přípravek může s alkoholem vyvolat antabusovou reakci, proto se kombinace s alkoholickými nápoji nedoporučuje.

Nedoporučené kombinace

- **Alkohol (nápoj nebo jako pomocná látka)**

Souběžné podání může vyvolat antabusový účinek (horkost, zarudnutí, zvracení, tachykardie). Je třeba se vyvarovat požívání alkoholických nápojů a léčivých přípravků obsahujících alkohol.

- **Busulfan**

Při podání busulfanu ve vysokých dávkách může dojít ke zdvojnásobení plazmatických koncentrací busulfanu při současném podání s metronidazolem.

- **Disulfiram**

Existuje riziko epizod akutní psychózy nebo stavu zmatenosti. Po vysazení kombinace je stav reverzibilní.

Kombinace vyžadující opatření

- **Antiepileptika indukující enzymy**

Snížení plazmatických koncentrací metronidazolu zvýšením jeho metabolismu v játrech vyvolaným induktorem. Během léčby induktorem a po jejím ukončení je nutné klinické sledování a případně úprava dávkování metronidazolu.

- **Rifampicin**

Snížení plazmatických koncentrací metronidazolu zvýšením jeho metabolismu v játrech vyvolaným rifampicinem. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je nutné klinické sledování a případně úprava dávkování metronidazolu.

- **Lithium**

Možné zvýšení hladiny lithia v krvi, která může dosáhnout toxických hodnot se známkami předávkování lithiem. Při souběžné léčbě je nutné kontrolovat hladiny lithia a případně upravit dávkování lithia.

Kombinace, které je třeba zvážit

- **Fluoruracil (vztahuje se i na tegafur a kapecitabin)**

Zvýšení toxicity fluoruracilu snížením jeho clearance.

Změny INR

U pacientů užívajících antibiotika byly hlášeny četné případy zvýšení účinku perorálních antikoagulancií. Jako rizikové faktory se jeví závažná infekce nebo zánět, vyšší věk a celkový stav pacienta. Za těchto okolností může být při výskytu změny INR obtížné odlišit, zda je způsobena infekční patologií nebo její léčbou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Metronidazol prochází přes placentární bariéru. Bezpečné použití metronidazolu během těhotenství nebylo dostatečně doloženo. 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

Při systémové léčbě přestupuje metronidazol do mateřského mléka v relativně větším množství, v plazmě kojeneckých dětí byly zjištěny hladiny metronidazolu od neměřitelných až po 32 % hladiny matky a pro metabolit hydroxymetronidazol byly plazmatické hladiny u kojeneckých dětí 8–96 % hladiny u matek. Významné nežádoucí účinky u kojeneckých dětí dosud nebyly popsány, avšak není zatím vyjasněno možné riziko mutagenity a kancerogenity. Proto nemají kojící ženy užívat systémově metronidazol. Je-li léčba nezbytná, je z důvodu opatrnosti vhodné kojení přerušit až do doby 2–3 dnů po ukončení léčby.

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 závratí, zmatenosti, halucinací, křečí nebo poruch zraku a má jim být doporučeno, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se takové příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována jako není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

- neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie.

Psychiatrické poruchy

- halucinace;
- psychotické reakce s paranoiou a/nebo deliriem, které mohou být provázeny sebevražednými myšlenkami nebo činy (viz bod 4.4);
- depresivní nálada.

Poruchy nervového systému

- periferní senzoričká neuropatie;
- bolest hlavy;
- závratě;
- zmatenost;
- křeče;
- encefalopatie, která může být spojena se změnami při zobrazení MRI, jež jsou obvykle po ukončení léčby reverzibilní. Byly hlášeny výjimečné případy fatálních následků (viz bod 4.4);
- subakutní cerebelární syndrom (ataxie, dysartrie, porucha chůze, nystagmus, tremor) (viz bod 4.4);
- aseptická meningitida (viz bod 4.4).

Poruchy oka

- přechodné poruchy zraku, například rozmazané vidění, diplopie, myopie, snížená zraková ostrost, změny barevného vidění;
- optická neuropatie/neuritida.

Gastrointestinální poruchy

- mírné poruchy trávení (bolest v epigastriu, nauzea, zvracení, průjem);
- glossitida s pocitem sucha v ústech, stomatitida, poruchy chuti, anorexie;
- pankreatitida reverzibilní po ukončení léčby;
- vyblednutí jazyka nebo změna vzhledu jazyka (mykóza).

Poruchy jater a žlučových cest

- zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza), velmi vzácné případy akutního poškození jater cytolytické (někdy ikterické), cholestatické nebo smíšené povahy. Byly hlášeny ojedinělé případy selhání jater, které mohou vyžadovat transplantaci jater.

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- zarudnutí, pruritus, kožní vyrážka někdy provázená horečkou;
- kopřivka, angioedém, anafylaktický šok (viz bod 4.4);
- velmi vzácné případy akutní generalizované exantematózní pustulózy (viz bod 4.4);
- Lyellův syndrom;
- Stevensův-Johnsonův syndrom;
- fixní lékový exantém.

Poruchy ledvin a močových cest

- červenohnědé zbarvení moči v důsledku přítomnosti ve vodě rozpustných pigmentů pocházejících z metabolismu přípravku.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Při pokusech o sebevraždu a při náhodném předávkování bylo hlášeno užití jednotlivé dávky až 12 g. Příznaky se omezovaly na zvracení, ataxii a mírnou dezorientaci. Na předávkování metronidazolem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě masivního předávkování je léčba symptomatická.

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*) hraniční hodnoty oddělující senzitivní (S) od rezistentních (R) mikroorganismů jsou následující (v 13.1):

Mikroorganismus	Senzitivní	Rezistentní
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg	> 8 mg/l

¹ Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických hraničních hodnotách (ECOFF), které rozlišují izoláty divokého typu od těch, které mají sníženou citlivost.

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. Tyto údaje mohou poskytnout pouze orientační vodítko ohledně pravděpodobnosti senzitivity bakteriálního kmene na toto antibiotikum.

Seznam senzitivních a rezistentních mikroorganismů:

Obecně citlivé druhy
Anaeroby
<i>Clostridioides 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
Gramnegativní aeroby
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaeroby

Přirozeně rezistentní mikroorganismy
Všechny obligátní aeroby
Grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegativní mikroorganismy
<i>Enterobacterales</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 vylučování kyslíku (SOD / kataláza / peroxidáza)
4. Zvýšená aktivita enzymů pro opravu DNA.

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

Metronidazol je často používán v léčebných režimech k eradikaci bakterie *H.pylori*, mikroaerofilní bakterie, ale rezistence na léčivo je častá. Na rozdíl od anaerobů je u bakterie *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 bakterie *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

Metronidazol se po perorálním podání rychle vstřebává, nejméně 80 % za hodinu. Maxima v séru získaná po perorálním podání jsou podobná těm, která jsou dosažena po intravenózním podání ekvivalentní dávky.

Biologická dostupnost po perorálním podání je 100 %. Při současném požití potravy se významně nemění.

Distribuce

Přibližně 1 hodinu po podání jednorázové dávky 500 mg je maximální dosažená koncentrace v séru v průměru 10 mikrogramů/ml. Po 3 hodinách je průměrná koncentrace v séru 13,5 mikrogramů/ml.

Plazmatický poločas je 8–10 hodin.

Vazba na plazmatické proteiny je nízká: méně než 20 %.

Zdánlivý distribuční objem je velký, přibližně 40 l (tj. 0,65 l/kg).

Distribuce je rychlá a rozsáhlá, s koncentracemi blízkými sérovým hladinám v plicích, ledvinách, játrech, kůži, žluči, mozkomíšním moku, slinách, seminální tekutině a vaginálním sekretu.

Metronidazol prochází placentární bariérou a přechází do mateřského mléka.

Biotransformace

Metronidazol se metabolizuje v játrech. Oxidací postranního řetězce a konjugací s kyselinou glukuronovou vznikají dvě hlavní sloučeniny:

- „alkoholový“ metabolit, hlavní metabolit, s baktericidní aktivitou na anaerobní bakterie přibližně 30 % aktivity metronidazolu a s biologickým poločasem eliminace asi 11 hodin;
- „kyselý“ metabolit, v malém množství, a s baktericidní aktivitou přibližně 5 % aktivity metronidazolu.

Eliminace

Dosahuje vysoké koncentrace v játrech a žluči, nízké koncentrace v tlustém střevě. Eliminace stolicí je nízká. Vylučuje se převážně močí - metronidazol a jeho oxidované metabolity vylučované močí představují přibližně 35 až 65 procent podané dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakované dávky

Během 12měsíční studie byly u psů po opakovaném podání pozorovány ataxie a třes a u opic prokázán nárůst hepatocelulární degenerace závislý na dávce.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

Metronidazol má mutagenní účinky na bakterie, u kterých byl redukován dusík. Metodologicky validované výzkumy nepřinesly žádný důkaz opravňující k potvrzení mutagenního účinku na buňky savců *in vitro* a *in vivo*. Při výzkumu lymfocytů pacientů léčených metronidazolem nebyl podán žádný relevantní důkaz o škodlivém účinku na DNA. Existují důkazy, které naznačují, že metronidazol je tumorigenní u myší a potkanů. Zvýšila se incidence tumorů plic u myší (po perorálním podání 3,1násobku maximální doporučené lidské dávky metronidazolu 1 500 mg/den), zdá se však, že toto není způsobeno genotoxickým mechanismem, protože změny mutace byly pozorovány u různých orgánů transgenních myší po vysokých dávkách metronidazolu

Reprodukční toxicita

U potkanů nebo králíků nebyla pozorována žádná teratogenita nebo embryotoxicita. Po opakovaném podání potkanům po dobu 26–80 dní byla zjištěna testikulární a prostatická dystrofie při vysokých dávkách (14,2–28,5násobek maximální doporučené lidské dávky metronidazolu 1 500 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Pšeničný škrob
Povidon K30
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa
Makrogol 20000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý PVC/Al blistr (1 blistr obsahuje 10 tablet).
Velikost balení: 20, 30 nebo 40 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 - Kunratice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

25/395/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2024