

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entizol 250 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta lieku Entizol obsahuje 250 mg metronidazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: glukóza.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele tablety so žltkastým odtieňom, po vystavení slnečnému svetlu zožltnú, ploché, s deliacou ryhou na jednej strane. Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Entizol 250 mg sa indikuje u dospelých a detí na prevenciu a liečbu infekcií, pri ktorých boli zistené ako ich pôvodca anaeróbne baktérie, alebo existuje podozrenie, že ich pôvodcom boli anaeróbne baktérie.

Metronidazol je účinný proti širokej škále patogénnych mikroorganizmov, predovšetkým proti druhom: *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, anaeróbne koky a *Gardnerella vaginalis*. Je účinný aj proti: *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* a *Balantidium coli*.

Indikuje sa na:

1. Prevenciu pooperačných infekcií zapríčinených anaeróbnymi baktériami, najmä druhmi: *Bacteroides* a anaeróbnymi streptokokmi.
2. Liečbu septikémie, bakterémie, peritonitídy, mozgových abscesov, nekrotických zápalov pľúc, osteomyelitídy, puerperálnej sepsy, panvového abscesu, panvovej celulitídy a pooperačných infekcií rán, z ktorých boli izolované patogénne anaeróby.
3. Urogenitálnu trichomoniázu u žien (trichomonádová vaginitída) a u mužov.
4. Bakteriálnu vaginitídu (tiež známa ako nešpecifikovaná vaginitída, anaeróbna vaginitída alebo *Gardnerella vaginitis*).
5. Všetky formy amebiázy (pri črevných a mimočrevných ochoreniach, ako aj asymptomatických nosičoch cyst).
6. Giardiázu.
7. Akútnu vredovitú gingivitídu.
8. Vredy predkolenia a preležaniny infikované anaeróbnymi baktériami.
9. Akútne infekcie zubov (napr. akútna perikoronitída a akútne apikálne infekcie).

Potrebné je vziať do úvahy oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek je určený na perorálne podanie.

Kvôli ľahšiemu podávaniu je možné deťom tablety rozdrviť.

Odporúča sa tablety užívať s jedlom alebo po jedle.

Anaeróbne infekcie

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.

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 každých 8 hodín. Denná dávka sa môže zvýšiť do 40 mg/kg, v závislosti od závažnosti infekcie. Dĺžka liečby je obvykle 7 dní.

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:

750 mg nasledovaných 375 mg každých 8 hodín. Dĺžka liečby je obvykle 7 dní.

Prevenia anaeróbných infekcií

Predovšetkým v kontexte brušných (najmä kolorektálnych) a gynekologických operácií.

Novorodenci s gestáciou menej ako 40 týždňov:

10 mg/kg telesnej hmotnosti ako jednorazová dávka pred operáciou.

Deti mladšie ako 12 rokov:

20-30 mg/kg ako jednorazová dávka podaná 1-2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:

500 mg v 8-hodinových intervaloch počas 24 hodín tesne pred operáciou nasledované pooperačným intravenóznym alebo rektálnym podávaním, pokiaľ pacient nie je schopný užiť tablety.

Bakteriálna vaginóza

Dospievajúci (12-17 rokov):

500 mg dvakrát denne počas 5-7 dní alebo 2000 mg ako jednorazová dávka.

Dospelí:

500 mg dvakrát denne počas 7 dní alebo 2000 mg ako jednorazová dávka.

Urogenitálna trichomoniáza

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 2000 mg

Dospelí a dospievajúci (od 10 rokov):

2000 mg ako jednorazová dávka alebo 250 mg trikrát denne počas 7 dní, alebo 500 mg dvakrát denne počas 5-7 dní.

Kde je pravdepodobnosť šírenia infekcie, u dospelých sa odporúča súbežne liečiť rovnakou dávkou aj partnera/partnerku.

Giardiáza

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

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

Deti od 7 do 10 rokov: 1000 mg raz denne počas 3 dní

Starší ako 10 rokov: 2000 mg raz denne počas 3 dní alebo 400 mg trikrát denne počas 5 dní, alebo 500 mg dvakrát denne počas 7 až 10 dní.

Alternatívne, vyjadrené v mg na kg telesnej hmotnosti:

15 - 40 mg/kg/deň rozdelených do 2 až 3 dávok.

Amébiáza

Deti od 1 do 3 rokov: 100 až 200 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 7 do 10 rokov: 200 až 400 mg trikrát denne počas 5-10 dní

Starší ako 10 rokov: 400 až 800 mg trikrát denne počas 5-10 dní

Alternatívne, dávka vyjadrená v mg na kg telesnej hmotnosti:

35 až 50 mg/kg/deň rozdelených do 3 dávok počas 5 až 10 dní, celková dávka nesmie prekročiť 2400 mg/deň.

Eradikácia *Helicobacter pylori* u detí

Ako súčasť kombinovanej liečby, 20 mg/kg/deň, dávka nesmie prekročiť 500 mg dvakrát denne počas 7-14 dní. Pred začiatkom liečby treba prekonzultovať oficiálne postupy a odporúčania.

Akútna ulceratívna gingivitída

Deti do 10 rokov: 35 až 50 mg/kg trikrát denne v 3 oddelených dávkach počas 3 dní

Dospelí a deti staršie ako 10 rokov: 250 mg dvakrát denne počas 3 dní

Akútne dentálne infekcie

Dospelí a deti staršie ako 10 rokov: 250 mg dvakrát denne počas 3 -7 dní

Vredy predkolenia a dekubity

Dospelí a deti staršie ako 10 rokov: 500 mg dvakrát denne počas 7 dní

Starší pacienti:

Starší pacienti dobre znášajú metronidazol, avšak jedna farmakokinetická štúdia odporúča opatrnosť pri užívaní vysokých dávok u tejto vekovej skupiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok alebo ktorýkoľvek iný derivát 5-nitroimidazolu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je potrebné podávať metronidazol dlhšie ako 10 dní, odporúčajú sa pravidelné klinické a laboratórne kontroly.

Aj po vyliečení *Trichomonas vaginalis* môže pretrvávajúť gonokoková infekcia.

Metronidazol nemá priamy účinok proti aeróbnym alebo fakultatívne anaeróbnym baktériám.

Metronidazol sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnym alebo chronickým závažným ochorením periférneho alebo centrálného nervového systému kvôli riziku neurologického zhoršenia.

Pacientov treba upozorniť, že metronidazol môže spôsobiť stmavnutie moču.

Kvôli nedostatočným dôkazom o riziku mutagenity u ľudí (pozri časť 5.3) treba používanie metronidazolu po dlhšiu dobu, ako je obvyklé, starostlivo zvážiť.

Prípady závažných bulózných kožných reakcií, niekedy fatálnych, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza sa hlásili pri metronidazole (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov sa hlásila v priebehu 7 týždňov od začiatku liečby metronidazolom. Pacientov je potrebné

poučiť o príznakoch a symptómoch a že majú starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia symptómy SJS alebo TEN (symptómy podobné ako pri chrípke, s progresiou kožnej vyrážky, často s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach), liečbu treba ukončiť (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť, aby počas liečby metronidazolom a ešte najmenej 48 hodín po jej skončení nepili alkohol kvôli novej disulfiramovej reakcii (antabusový efekt). Pozri časť 4.5.

Polčas eliminácie metronidazolu zostáva rovnaký aj pri zníženej funkcii obličiek. Dávku metronidazolu preto nie je potrebné znížiť. Lenže metabolity metronidazolu zostávajú v tele týchto pacientov. Klinický význam týchto zistení nie je v súčasnosti známy.

U pacientov, ktorí podstupujú hemodialýzu, sa metronidazol a jeho metabolity efektívne odstránia po osemhodinovej dialýze. Preto je potrebné metronidazol podať opätovne hneď po hemodialýze.

U pacientov so zníženou funkciou obličiek, ktorí podstupujú prerušovanú peritoneálnu dialýzu (IDP) alebo kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD), zmena dávky metronidazolu nie je potrebná.

Metronidazol sa metabolizuje hlavne hepatálnou oxidáciou. Pri pokročilej hepatálnej insuficiencii môže dôjsť k podstatnej redukcii klírensu metronidazolu. U pacientov s hepatálnou encefalopatiou môže dôjsť k významnej kumulácii a následné zvýšené plazmatické koncentrácie metronidazolu môžu prispieť k symptómom encefalopatie. Preto je potrebné podávať Entizol 250 mg obozretne pacientom s hepatálnou encefalopatiou. Odporúča sa znížiť dennú dávku na jednu tretinu a podávať iba raz denne.

Testy na aspartátaminotransferázu môžu poskytovať falošne nízke hodnoty u pacientov užívajúcich metronidazol, v závislosti od použitej metódy.

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 so syndrómom Cockayne. U tejto skupiny osôb sa má preto metronidazol použiť po starostlivom posúdení prínosov a rizík a iba v prípade, ak nie je dostupná alternatívna liečba. Pred začiatkom liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonať 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 liečbu ukončiť.

Pacienti so syndrómom Cockayne musia byť upozornení na to, že akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene musia nahlásiť svojmu lekárovi a musia prestať metronidazol užívať.

Entizol 250 mg obsahuje glukózu (škrobový sirup). Pacienti so zriedkavou dedičnou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metronidazol zvyšuje toxicitu alkoholu. Požívanie alkoholu počas liečby metronidazolom môže spôsobiť nežiaduce účinky ako pocit návalu tepla, potenie, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, epigastrická bolesť. Pacientom sa odporúča nepožívať alkoholické nápoje počas liečby liekom Entizol 250 mg, a najmenej 48 hodín po jej ukončení, pretože sa môže objaviť disulfiramová reakcia (antabusový efekt).

Určitá potenciácia antikoagulačnej terapie sa hlásila, ak sa metronidazol užíval spolu s perorálnymi antikoagulanciami warfarínového typu. Môže byť potrebné znížiť dávku druhého z nich. Zároveň sa odporúča monitorovať protrombínové časy. Nie je známa žiadna interakcia s heparínom.

U pacientov súčasne liečených lítiom a metronidazolom bola hlásená retencia lítia spojená s príznakmi možného poškodenia obličiek. Liečba lítiom sa má obmedziť alebo úplne ukončiť pred podaním metronidazolu. U pacientov liečených lítiom sa počas užívania metronidazolu odporúča monitorovať plazmatické koncentrácie lítia, kreatinínu a elektrolytov.

Pacienti užívajúci fenobarbital alebo fenytoín metabolizujú metronidazol omnoho rýchlejšie ako zvyčajne, čím sa znižuje polčas na približne 3 hodiny.

Metronidazol znižuje klírens 5-fluorouracilu a tým môže dôjsť k zvýšenej toxicite 5-fluorouracilu.

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.

Súčasné užívanie liekov, ktoré inhibujú mikrozomálne pečeňové enzýmy, ako napr. cimetidín, môže zvýšiť polčas a znížiť plazmatický klírens metronidazolu.

U alkoholikov, ktorí užívali súčasne metronidazol a disulfiram, boli hlásené psychotické reakcie. Metronidazol sa môže podávať až dva týždne po ukončení liečby disulfiramom.

Plazmatické hladiny busulfanu môžu byť metronidazolom zvýšené, čo môže viesť k závažnej toxicite busulfanu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť používania metronidazolu v gravidite nebola dostatočne preukázaná. Predovšetkým záznamy o užívaní v skorých štádiách tehotenstva sú protichodné. Niektoré štúdie poukazujú na zvýšené množstvo malformácií. V experimentoch na zvieratách metronidazol nevyvolával teratogénne účinky (pozri časť 5.3). V prípade, že neexistuje bezpečnejšia alternatíva, môže sa v prvom trimestri tehotenstva použiť Entizol 250 mg len na liečbu závažných život ohrozujúcich infekcií. V druhom a treťom trimestri sa Entizol 250 mg môže použiť aj na liečbu iných infekcií, ak jeho očakávaný prínos prevýši všetky možné riziká.

Dojčenie

Keďže metronidazol je vylučovaný do materského mlieka u ľudí, dojčenie sa má počas liečby prerušiť. Taktiež po skončení liečby metronidazolom nemá dojčenie začať skôr ako 2 – 3 dni po skončení liečby kvôli predĺženému biologickému polčasu metronidazolu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú možnosť negatívneho vplyvu metronidazolu na mužský reprodukčný systém pri podávaní vysokých dávok, výrazne prevyšujúcich maximálnu odporúčanú dávku u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je potrebné pacientov upozorniť na možné riziko ospalosti, závrat, zmätenosti, halucinácií, kŕčov a dočasných porúch zraku a odporučiť im, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa objavia tieto príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií sú u detí podobné ako u dospelých.

Frekvencia nižšie uvedených nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledovnej konvencie: 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytujú zriedkavo pri odporúčaných postupoch. Lekári, ktorí zvažujú kontinuálnu liečbu chronických stavov na dlhšie obdobie, ako je odporúčané, musia zvážiť terapeutický benefit proti riziku periférnej neuropatie.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, neutropénia, trombocytopénia, pancytopénia

Neznáme: leukopénia.

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: anafylaxia

Neznáme: angioedém, žihľavka, horúčka.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: anorexia.

Psychické poruchy:

Veľmi zriedkavé: psychotické stavy vrátane zmätenosti a halucinácií

Neznáme: depresívna nálada.

Poruchy nervového systému:

Veľmi zriedkavé:

- encefalopatia (napr. zmätenosť, bolesť hlavy, halucinácie, paralýza, citlivosť na svetlo, poruchy zraku a pohybu, stuhnutosť šije) a subakútny cerebelárny syndróm (napr. ataxia, dysartria, porucha chôdze, nystagmus a tremor), ktorá môže odoznieť po vysadení lieku.
- ospalosť, závraty, kŕče, bolesť hlavy.

Neznáme:

- Počas intenzívnej a/alebo dlhšie trvajúcej liečby metronidazolom sa hlásili periférna sensorická neuropatia alebo prechodné epileptiformné záchvaty. Vo väčšine prípadov neuropatia vymizla po skončení liečby alebo po znížení dávky.
- aseptická meningitída.

Poruchy oka:

Veľmi zriedkavé: poruchy videnia ako diplopia a myopia, ktoré sú vo väčšine prípadov prechodné.

Neznáme: optická neuropatia/neuritída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Neznáme: poruchy chuti, orálna mukozitída, povlak na jazyku, nauzea, vracanie, gastrointestinálne problémy ako epigastrická bolesť a hnačka.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé:

- zvýšené pečeňové enzýmy (AST, ALT, alkalická fosfatáza), cholestatická alebo zmiešaná hepatitída a hepatocelulárne poškodenie pečene, žltacka a pankreatitída, ktoré sú reverzibilné po vysadení lieku.
- prípady zlyhania pečene, ktoré vyžadovali transplantáciu pečene sa hlásili u pacientov liečených metronidazolom v kombinácii s inými antibiotikami.

Poruchy kože a podkožného tkaniva tkanív:

Veľmi zriedkavé: kožné vyrážky, pustulárne erupcie, pruritus, začervenanie

Neznáme: erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza, fixný výsyp po lieku.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:
Veľmi zriedkavé: myalgia, artralgia.

Poruchy obličiek a močových ciest:
Veľmi zriedkavé: stmavnutie moču (kvôli metabolitom metronidazolu).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:
Neznáme: vaginálna bolesť, kvasinková infekcia.

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 prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

Fax: + 421 2 507 01 237

internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania metronidazolom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, imidazolové deriváty
ATC kód: J01XD01; P01AB01

Metronidazol je derivát 5-nitroimidazolu s antiprotozoálnym a antimikrobiálnym účinkom.

Mechanizmus účinku

Metronidazol ľahko preniká do jednobunkových mikroorganizmov, protozoí a baktérií, ale nepreniká do cicavčích buniek. Oxido-redukčný potenciál metronidazolu je nižší ako oxido-redukčný potenciál ferodoxínu, proteínu, ktorý prenáša elektróny. Tento proteín sa nachádza v anaeróbných organizmoch a v organizmoch s nízkou potrebou kyslíka. Rozdiel v potenciáloch zapríčiňuje redukciu nitro-skupiny v metronidazole. Redukovaná forma metronidazolu vyvoláva štiepenie DNA v týchto organizmoch.

Metronidazol je účinný proti rôznym druhom protozoí: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* a *Balantidium coli*.

Výrazne baktericídne pôsobí voči anaeróbnym baktériám:

- Gramnegatívne baktérie: *Bacteroides* sp. vrátane skupiny *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*) a *Fusobacterium* sp.
- Grampozitívne baktérie: *Eubacterium*, *Clostridium*
- Grampozitívne koky: *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp.

Metronidazol vykazuje *in vivo* účinok proti nasledovným vaginálnym baktériám: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* a *Mycoplasma hominis*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metronidazol sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu do obehu (najmenej 80 %).

Po perorálnej aplikácii jednej dávky 250 mg, 500 mg alebo 2 g metronidazolu zdravým dobrovoľníkom sa maximálna plazmatická koncentrácia nezmenenej látky a jej aktívnych metabolitov dosahuje počas 1 - 3 hodín a priemerné hodnoty sa pohybujú v rozpätí 4,6 - 6,5 µg/ml pre dávku 250 mg; 11,5 - 13 µg/ml pre dávku 500 mg a 30 - 45 µg/ml pre dávku 2 g. Rýchlosť absorpcie a maximálne hodnoty plazmatickej koncentrácie metronidazolu sa znižujú pri podaní lieku spolu s jedlom.

Distribúcia

Necelých 20 % cirkulujúceho metronidazolu sa viaže na plazmové proteíny.

Metronidazol sa distribuuje do väčšiny tkanív a telesných tekutín, vrátane kostí, žlče, slín, peritoneálnej tekutiny, vaginálneho sekrétu, semennej tekutiny, cerebrospinálneho moku, mozgu a pečene. Prechádza placentárnou bariérou, do materského mlieka sa distribuuje v rovnakých koncentráciách, ako sú aktuálne plazmatické koncentrácie lieku.

Popísaný plazmatický polčas metronidazolu je 6 - 8 hodín u dospelých s normálnou funkciou obličiek a pečene. Plazmatický polčas sa môže predĺžiť u pacientov s poruchami funkcie pečene.

Biotransformácia

Približne 30 - 60 % perorálne podanej dávky metronidazolu sa metabolizuje v pečeni hydroxyláciou, oxidáciou bočného reťazca a glukurónovou konjugáciou.

Eliminácia

U zdravých dospelých jedincov sa v priebehu 24 hodín vylúči 19 % jedinej perorálnej 750 mg dávky rádioaktívne značeného metronidazolu močom a 3 % stolicou, vo forme nezmeneného liečiva a metabolitov. V priebehu 5 dní sa 77 % dávky vylúči močom a 14 % stolicou vo forme nezmeneného liečiva a metabolitov.

Vo vode rozpustné pigmenty pochádzajúce z metabolického odbúravania lieku môžu spôsobiť tmavé alebo červenohnedé sfarbenie moču.

Existujú určité dôkazy, že u geriatrických pacientov môže v porovnaní s mladšími jedincami poklesnúť vylučovanie nezmeneného liečiva a metabolitov močom.

Hlavný metabolit 2-hydroxy-metronidazol vykazuje isté antibakteriálne a antiprotozoálne účinky. Metronidazol sa dá z tela odstrániť hemodialýzou, peritoneálna dialýza nie je účinná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Štúdie *in vitro* dokázali mutagénnosť metronidazolu, ktorá však nebola pozorovaná u cicavcov *in vivo*. Dlhodobé skúmania na myšiach a potkanoch potvrdili, že perorálne podávaný metronidazol vykazuje mutagénny účinok. Tento výsledok nebol pozorovaný u škrečkov.

Karcinogénny potenciál

V niektorých štúdiách na myšiach po aplikácii metronidazolu vznikli malignity na pľúcach. U samcov myší, ktorí dostávali vysoké dávky metronidazolu došlo k signifikantnému zvýšeniu incidencie maligných nádorov pečene.

Jedna štúdia uvádza zvýšenú mieru maligných lymfómov a rakoviny pľúc u myší, ktoré po celý život dostávali metronidazol.

Štúdie u potkanov dlhodobo perorálne ošetrovaných metronidazolom ukázali u samíc signifikantný nárast výskytu rôznych tumorov, najmä rakoviny prsníka a zhubných nádorov pečene.

Reprodukčná toxicita

Metronidazol nemal žiadny teratogénny účinok na plod v dávkach päťnásobne prevyšujúcich bežnú dávku u ľudí. Metronidazol podaný gravidným myšiam parenterálne v množstvách zodpovedajúcich bežnej ľudskej dávke bol toxický pre plod; tento účinok sa neobjavil pri perorálnom podaní metronidazolu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

zemiakový škrob
želatína
škrobový sirup
stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v suchu pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/PVC blistre, kartónová škatuľa.
Veľkosť balenia: 20 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
19 Pelplińska Str.
83-200 Starogard Gdański, Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

25 /0128 /72-C/S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE /DÁTUM PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17.07.1972
Dátum predĺženia registrácie: 02.05.2007

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

12/2017