

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entizol 500 mg vaginálne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá vaginálna tableta obsahuje 500 mg metronidazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálna tableta.

Biele až slabo žltkavé tablety, vo forme podlhovastých tyčínok zúžených na oboch koncoch.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Entizol 500 mg vaginálne tablety sú indikované na lokálnu liečbu:

- trichomoniázy spôsobenej *Trichomonas vaginalis*;
- bakteriálnej vaginózy spôsobenej *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* a *Mycoplasma hominis*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci:

Jedna tableta (500 mg) zavedená do vagíny pred spaním po dobu 10 nocí.

Poznámka:

Trichomoniázu je nutné liečiť u oboch sexuálnych partnerov súčasne, pretože muži, ako asymptomatickí nositelia, sú častou príčinou opakovanej infekcie žien. Bakteriálna vaginóza spravidla nevyžaduje súbežnú liečbu partnerov.

Spôsob podávania

Vaginálne

V zriedkavých prípadoch suchej vagíny je možné, že sa tableta hneď nerozpustí a vylúči sa z pošvy. V tých prípadoch liečba nie je optimálna. Na zabránení takýchto prípadov sa odporúča tabletu pred podaním mierne navlhčiť prevarenou vychladenou vodou.

Liečba sa nesmie prerušiť počas menštruácie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný derivát 5-nitroimidazolu, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s:

- vážnym poškodením pečene (čo vedie k spomalenému metabolizmu metronidazolu s následnou akumuláciou lieku a jeho metabolitov v tele).
- epilepsiou alebo inými neurologickými poruchami (boli zaznamenané prípady periférnej neuropatie a záchvatov po systémovom podaní metronidazolu)
- leukopéniou alebo anamnézou leukopénie (metronidazolové vaginálne tablety môžu vyvolať alebo zhoršiť leukopéniu, najmä pri dlhotrvajúcom alebo opakovanom užívaní).

Počas liečby metronidazolom sa môže vyskytnúť vaginálna alebo cervikálna kandidóza, čo môže vyžadovať nasadenie vhodného antimykotika.

Počas liečby metronidazolom a najmenej jeden deň po jej ukončení, nie je vhodné konzumovať alkoholické nápoje, kvôli možným nepriaznivým účinkom lieku (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Pri liekoch obsahujúcich metronidazol na systémové použitie boli hlásené prípady ťažkej hepatálnej toxicity alebo akútneho zlyhania pečene vrátane prípadov so smrteľnými následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí liečby u pacientov so syndrómom Cockayne. Metronidazol sa nemá používať v tejto skupine pacientov, pokiaľ prínos nepreváži riziko a v prípade, ak nie je dostupná alternatívna liečba. Pred začiatkom liečby, počas nej a po jej skončení sa musia vykonať pečňové testy až kým nebude funkcia pečene v normálnom rozsahu alebo kým nebudú dosiahnuté východiskové hodnoty. Ak budú počas liečby pečňové testy výrazne zvýšené, je potrebné prerušiť liečbu.

Pacienti so syndrómom Cockayne musia byť upozornení na to, že akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene musia nahlásiť svojmu lekárovi a musia prestať metronidazol užívať (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

- Pri súbežnej terapii metronidazolom s antikoagulanciami kumarínového typu sa predlžuje protrombínový čas, preto dávku týchto liekov treba vhodne upraviť.
- Aktivátory mikrozomálnych enzýmov, ako napr. fenytoín a fenobarbital, môžu urýchliť vylučovanie metronidazolu, zatiaľ čo látky znižujúce aktivitu mikrozomálnych enzýmov (napr. cimetidín) môžu predĺžiť jeho biologický polčas.
- Metronidazol môže zvýšiť koncentráciu lítia v sére a jeho toxicitu. Pokiaľ je nutné súbežné podávanie, je potrebné monitorovať hladiny lítia a kreatinínu v sére.
- Metronidazol môže potencovať toxický účinok alkoholu. Konzumácia alkoholu počas liečby metronidazolom môže mať za následok vznik nežiaducich účinkov, ako je začervenanie, potenie, bolesť hlavy, nauzea, vracanie a bolesť v hornej časti brucha.
- Súčasné podávanie disulfiramu môže vyvolať akútnu psychózu a zmätenosť. Entizol 500 mg vaginálne tablety sa nesmie podávať skôr ako po 2 týždňoch po ukončení liečby disulfiramom.
- Metronidazol môže ovplyvniť niektoré laboratórne výsledky (AST, ALT, LDH, triglyceridy, hladinu glukózy, leukocyty).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne adekvátne kontrolované štúdie o užívaní metronidazolu vykonané u gravidných žien.

Metronidazol prechádza placentárnou bariérou.

Počas gravidity sa metronidazol nemá používať, pokiaľ očakávaný prínos pre matku nevyváži akékoľvek možné riziko pre plod.

Dojčenie

Metronidazol sa vylučuje do materského mlieka a dosahuje podobné hladiny, ako sú jeho aktuálne hladiny v plazme. Entizol 500 mg vaginálne tablety sa nemá užívať počas laktácie. Ak je liečba nevyhnutná, má sa prerušiť dojčenie.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nebol zistený žiadny významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Metronidazol podávaný vaginálne vykazuje nízku toxicitu a vo všeobecnosti sa dobre toleruje. V princípe nežiaduce reakcie vaginálne podávaného metronidazolu sú lokálne reakcie. Pri dlhodobom používaní sa môžu vyskytnúť hubové infekcie.

Frekvencia nežiaducich reakcií je uvedená podľa nasledovných konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1 / 10$); časté ($\geq 1 / 100$ to $< 1 / 10$); menej časté ($\geq 1 / 1000$ to $< 1 / 100$); zriedkavé ($\geq 1 / 10,000$ to $< 1 / 1,000$); veľmi zriedkavé ($< 1 / 10,000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Časté: zápal cervixu alebo vaginitída spôsobená kvasinkami (svrbenie v pošve, bolesť pri pohlavnom styku, hustý biely výtok z pošvy bez zápachu alebo s miernym zápachom)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, neutropénia, trombocytopénia, pancytopénia

Neznáme: leukocytopénia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaxia

Veľmi zriedkavé: anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: strata chuti

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: psychické poruchy vrátane zmätenosti a halucinácií

Neznáme: depresívna nálada, nervozita

Poruchy nervového systému

Menej časté: bolesť hlavy, neuropatia, závraty, porucha motorickej koordinácie, ospalosť, dysgeúzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: hnačka, nauzea alebo vracanie, zmeny chuti vrátane kovovej chuti, sucho v ústach, povlak na jazyku

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: porucha funkcie pečene (napr. zvýšené transaminázy a bilirubín v sére)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: kožná vyrážka, žihľavka, erythema multiforme, angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: abdominálne kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: páľčivá bolesť pri močení alebo častejšie močenie, tmavý moč

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: vulvitída (svrbenie, pálenie, začervenanie v oblasti genitálií), podráždenie penisu u sexuálneho partnera

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: diskomfort v mieste podania, podráždenie v mieste podania, horúčka, pocit slabosti

Prípady závažnej ireverzibilnej hepatitídy/akútneho zlyhania pečene, vrátane prípadov s fatálnym koncom s veľmi rýchlym nástupom po začatí systémovej liečby metronidazolom, boli hlásené u pacientov so syndrómom Cockayne (pozri časť 4.4).

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Letálna dávka pre človeka nie je známa.

Po perorálnom podaní viac ako 15 g v jednej dávke boli pozorované: nauzea, vracanie a ataxia.

Po podávaní 6 – 10,4 g metronidazolu po dobu 5-7 dní počas liečby rakoviny kože rádioterapiou sa prejavili záchvaty a periférna neuropatia.

LD₅₀ u myší je 5 g/kg telesnej váhy.

Liečba predávkovania:

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade intoxikácie sa odporúča symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gynekologické antiinfektíva a antiseptiká, deriváty imidazolu;
ATC kód: G01A F01

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 oxidatívno-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

Približne 20 % vaginálne podanej dávky metronidazolu (500 mg) sa absorbuje systémovo, s plazmatickou koncentráciou dosahujúcou približne 12 % hladiny dosiahnutej pri jedinej perorálnej 500 mg dávke. Maximálna sérová koncentrácia C_{max} 1,89 mg/l dosiahnutá po $t_{max} = 20$ h.

Distribúcia

Menej ako 20 % metronidazolu sa viaže na bielkoviny plazmy.

Metronidazol sa distribuuje do väčšiny tkanív a tekutín v organizme, vrátane žlči, kostí, slín, peritoneálnej tekutiny, vaginálneho sekrétu, semennej tekutiny, cerebrospinálneho moku, mozgu a pečene. Prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka v podobných koncentráciách ako sa nachádzajú v plazme.

Plazmatický polčas metronidazolu ($t_{0,5}$) u dospelých s normálnou funkciou obličiek a pečene je 8 hodín. U pacientov s poruchami funkcie pečene môže byť plazmatický polčas metronidazolu dlhší.

Biotransformácia

30-60 % perorálne podaného metronidazolu sa metabolizuje v pečeni hydroxyláciou, oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavný metabolit 2-hydroxy-metronidazol má tiež antibakteriálne a antiprotozoálne účinky.

Eliminácia

Metronidazol a jeho metabolity sa vylučujú hlavne obličkami (60-80 %). Iba 6-15 % podanej dávky sa vylučuje stolicou. Renálny klírens metronidazolu je 70-100 ml/min. Vo vode rozpustné pigmenty pochádzajúce z metabolického odbúravania metronidazolu môžu spôsobiť tmavé sfarbenie moču. Existujú určité dôkazy, že u starších pacientov je vylučovanie metronidazolu obličkami znížené. Metronidazol sa dá z tela odstrániť hemodialýzou, peritoneálna dialýza nie je účinná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Štúdie *in vitro* dokázali mutagennosť, 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

Podľa niekoľkých štúdií s u myší vznikli po aplikácii metronidazolu malignity na pľúcach. U samcov potkanov, ktorí dostávali vysoké dávky metronidazolu došlo k preukaznému nárastu zhubných nádorov pečene.

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

Štúdie u potkanov s dlhodobou perorálnou aplikáciou metronidazolu ukázali signifikantné zvýšenie incidencie rôznych foriem tumorov u samíc, najmä rakoviny prsníka a zhubných nádorov pečene.

Reprodukčná toxicita

Metronidazol nemal žiadne teratogénne účinky na plod v dávkach päťnásobne prevyšujúcich bežnú dávku u ľudí. Metronidazol podaný parenterálne gravidným myšiam 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

mikrokryštalická celulóza
povidón
krospovidón
koloidný bezvodý oxid kremičitý
kyselina steárová

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Originálne balenie s 10 alebo 50 vaginálnymi tabletami v blistroch z hliníka/PVC (každý blister obsahuje 10 tabliet) v kartónovej škatuľke s potlačou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0127/72-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 1972

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023