

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

□ EFLORAN
400 mg tableta
metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 tableta sadrži 400 mg metronidazola.

Pomoćna supstanca: laktoza (86,45 mg).

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele do lagano žućkaste, okrugle, lagano izbočene, sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Metronidazol je indiciran kod odraslih osoba i djece za sljedeće indikacije:

- Liječenje anaerobnih bakterijskih infekcija (ginekološke i abdominalne infekcije, infekcije centralnog nervnog sistema, bakterijemija, sepsa, endokarditis, infekcije kostiju, zglobova, kože i mekih tkiva, periodontalne i respiratorne infekcije) koje uzrokuju *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. i drugi, na metronidazol osjetljivi anaerobi.
- Liječenje enterokolitisa koji uzrokuje bakterija *Clostridium difficile*.
- Liječenje bakterijske vaginoze.
- Profilaksa prije hirurških zahvata na probavnim i polnim organima.
- Uklanjanje bakterije *Helicobacter pylori*.
- Liječenje crijevnih i izvancrijevnih oblika amebijaze te infekcija mikroorganizmima *Giardia lamblia* i *Trichomonas vaginalis*.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Liječenje anaerobnih infekcija

Liječenje obično započinje sporom intravenoznom infuzijom intermitentno ili kontinuirano. Odmah čim je to moguće, liječenje se nastavlja tabletama. Uobičajena doza *za odrasle* je 400 mg 3 puta na dan oralno. Liječenje traje 7 dana, a po potrebi i ovisno od indikacije može se produžiti. *Za djecu*, mlađu od 12 godina, doza je 7,5 mg/kg tjelesne mase 3 puta na dan oralno.

Za liječenje **enterokolitisa koji uzrokuje bakterija *Clostridium difficile***, preporučujemo 10-dnevno oralno davanje 400 miligramske doze 3 puta na dan.

Bakterijsku vaginozu liječimo jednokratnom dozom od 2 g metronidazola ili dozom od 400 mg 2 puta na dan, 7 dana. Istovremeno liječenje partnera nije potrebno.

Adolescenti: 400 mg dvaput dnevno tokom 5 - 7 dana ili 2000 mg kao pojedinačna doza.

Za **uklanjanje bakterije *Helicobacter pylori*** bolesnik mora uzimati 7 - 14 dana po 400 mg metronidazola 2 puta na dan, zajedno sa drugim propisanim lijekovima.

Trihominijazu liječimo jednokratnom dozom od 2 g metronidazola ili jednokratnu dozu od 2 g podijelimo na dvije doze, to je 2 tablete ujutro i 3 tablete uvečer. Istovremeno se mora liječiti i partner.

Lamblijazu kod odraslih liječimo s 400 mg metronidazola 2 puta na dan, liječenje traje 5 dana.

Crijevne oblike amebijaze kod odraslih liječimo 5 dana dozama od 800 mg metronidazola svakih 8 sati. Djeci dajemo 35 do 50 mg metronidazola/kg tjelesne mase u 3 doze, isto tako 5 dana.

Apscese jetre i druge izvancrijevne oblike amebijaze liječimo 7 do 10 dana jednakom dozom kao intestinalne oblike amebijaze.

Kod **ulceroznog gingivitisa** odrasli uzimaju po 200 mg (1/2 tablete) 3 puta na dan, a liječenje traje 3 do 5 dana.

Pedijatrijska populacija

Liječenje anaerobnih infekcija

Djeca >8 sedmica do 12 godina starosti: uobičajena dnevna doza je 20 - 30 mg/kg/dan kao pojedinačna doza ili podijeljena na 7,5/kg svakih 8 sati. Dnevna doza može biti povećana do 40 mg/kg, ovisno o težini infekcije. Liječenje obično traje 7 dana.

Djeca < 8 sedmica starosti: 15 mg/kg kao pojedinačna doza dnevno ili podijeljena na 7,5 mg/kg svakih 12 sati. Kod novorođenčadi u gestacijskoj dobi < 40 sedmica, do akumulacije metronidazola može doći tokom prve sedmice života, zbog čega je poželjno nadzirati koncentracije metronidazola u serumu nakon nekoliko dana liječenja.

Profilaksa postoperativnih infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama:

Djeca < 12 godina: 20 - 30 mg/kg kao pojedinačna doza koja se daje 1 - 2 sata nakon kirurškog zahvata.

Novorođenčad u gestacijskoj dobi < 40 sedmica: 10 mg/kg tjelesne težine kao pojedinačna doza prije hirurškog zahvata.

Urogenitalna trihomonijaza

Odrasli i adolescenti: 2000 mg kao pojedinačna doza ili 200 mg 3 puta dnevno kroz 7 dana ili 400 mg dvaput dnevno kroz 5 - 7 dana

Djeca < 10 godina: 40 mg/kg oralno kao pojedinačna doza ili 15 - 30 mg/kg/dan podijeljeno u 2 - 3 doze kroz 7 dana; ne prekoračiti 2000 mg/doza

Giardijaza (Iamblijaza)

Djeci treba dati dnevnu dozu od 15 do 40 mg metronidazola/kg tjelesne težine u 2 - 3 podijeljene doze.

> 10 godina: 2000 mg jednom dnevno kroz 3 dana ili 400 mg tri puta dnevno kroz 5 dana ili 500 mg dvaput dnevno kroz 7 do 10 dana

Djeca od 7 do 10 godina: 1000 mg jednom dnevno kroz 3 dana

Djeca od 3 do 7 godina: 600 do 800 mg jednom dnevno kroz 3 dana

Djeca od 1 do 3 godina: 500 mg jednom dnevno kroz 3 dana

Intestinalni oblici amebijaze

> 10 godina: 400 do 800 mg 3 puta dnevno kroz 5 - 10 dana

Djeca od 7 do 10 godina: 200 do 400 mg 3 puta dnevno kroz 5 - 10 dana

Djeca od 3 do 7 godina: 100 do 200 mg 4 puta dnevno kroz 5 - 10 dana

Djeca od 1 do 3 godina: 100 do 200 mg 3 puta dnevno kroz 5 - 10 dana

Alternativno djeci treba dati od 35 do 50 mg metronidazola/kg tjelesne težine u 3 podijeljene doze kroz 5 do 10 dana, ne prekoračiti 2400 mg/dan.

Apscese jetre i drugi izvancrijevni oblici amebijaze liječe se kroz 7 do 10 dana jednakom dozom kao crijevni oblici amebijaze.

Eradikacija Helicobacter pylori kod pedijatrijskih bolesnika:

Kao dio kombinirane terapije, 20 mg/kg/dan ne prekoračiti 500 mg dvaput dnevno kroz 7 - 14 dana.

Prije uvođenja terapije potrebno je proučiti službene smjernice.

Starija populacija

Preporučuje se oprez, osobito kod visokih doza. Nema dostupnih informacija o promjeni doziranja

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze ne smatra se potrebnim kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Budući da se metronidazol odstranjuje za vrijeme hemodijalize, potrebno ga je dati nakon završenog postupka.

Teško oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebna je redukcija doze uz praćenje razine u serumu.

Način primjene

Oralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na metronidazol ili druge lijekove sa sličnom hemijskom strukturom (nitroimidazoli) ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

Metronidazol je nužno primijeniti s oprezom kod bolesnika s aktivnim ili kroničnim teškim bolestima perifernog i središnjeg živčanog sustava zbog rizika od neurološkog pogoršanja.

Prvo tromjesečje trudnoće.

Dojenje.

4.4 Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesti jetre

Metronidazol se većinom metabolizira oksidacijom u jetri.

Bolesnicima sa teškim oštećenjem jetrene funkcije metronidazol oprezno dajemo, jer se zbog usporenog metaboliziranja povećava serumska koncentracija metronidazola i njegovih metabolita. Dobivene visoke plazmatske koncentracije metronidazola mogu pojačati simptome encefalopatije. Stoga se metronidazol mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s jetrenom encefalopatijom. Dnevna doza treba biti smanjena na trećinu doze i može se primijeniti jednom na dan.

Kod primjene lijekova koji sadrže metronidazol za sistemsku primjenu zabilježeni su kod bolesnika s Cockayneovim sindromom slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, uz vrlo brzi nastup nakon uvođenja liječenja. Kod te populacije metronidazol se zato treba primjenjivati nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika te samo ako ne postoji drugi način liječenja. Potrebno je provoditi testove jetrene funkcije neposredno prije početka terapije, tokom i nakon završetka liječenja, sve dok funkcija jetre ne bude unutar normalnih vrijednosti ili dok se ne dostignu početne vrijednosti. Ako se vrijednosti u testovima jetrene funkcije značajno povećaju tokom liječenja, primjenu lijeka je potrebno prekinuti.

Bolesnike s Cockayneovim sindromom treba savjetovati da bilo koji od simptoma mogućeg oštećenja jetre odmah prijave svojem liječniku i prekinu s uzimanjem metronidazola.

Oštećenje bubrežne funkcije

Poluvrijeme metronidazola ostaje nepromijenjeno u prisutnosti bubrežnog zatajenja. Zbog toga nije potrebna redukcija doze. Ipak, takvi bolesnici zadržavaju metabolite metronidazola, za što do sada nije poznat klinički značaj.

Kod bolesnika podvrgnutih hemodijalizi, metronidazol i njegovi metaboliti se učinkovito uklanjaju tokom 8-satnog perioda dijalize. Zbog toga se metronidazol mora ponovno primijeniti odmah nakon hemodijalize.

Nije potrebno rutinski prilagođavati dozu metronidazola kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem koji su podvrgnuti intermitentnoj peritonealnoj dijalizi (IDP) ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Poremećaj centralnog nervnog sistema

Metronidazol dajemo veoma oprezno bolesnicima s oštećenjima funkcije koštane moždine, aktivnog ili kroničnog teškog perifernog i centralnog nervnog sistema, zbog rizika od neurološkog pogoršanja te starijim bolesnicima.

Upotrebu metronidazola izbjegavamo i kod bolesnika sa porfirijom.

Praćenje

Kod dugotrajnog liječenja metronidazolom (više od 10 dana) potrebno je pratiti krvnu sliku i funkciju jetre.

Ako je nužna produljena terapija, liječnici trebaju imati na umu mogućnost periferne neuropatije ili leukopenije. Oba učinka su obično reverzibilna. Preporučuje se redovito praćenje hematoloških testova, a kod bolesnika treba pratiti i nuspojave kao što su periferna ili središnja neuropatija (ka što su parestezija, ataksija, omaglica, konvulzivni napadaji).

Režimi doziranja visokim dozama povezani su s prolaznim epileptiformnim napadajima. Preporučuje se oprez kod bolesnika s aktivnom bolešću središnjeg živčanog sustava, osim za moždani apsces. Intenzivna i produljena terapija metronidazolom mora se provoditi u okolnostima brižnog nadzora kliničkih i bioloških učinaka te uz vođenje specijalista.

Kožne reakcije

Slučajevi teških buloznih reakcija na koži, ponekad fatalnih, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ili akutna generalizirana egzamentozna pustuloza (AGEP) prijavljeni su uz primjenu metronidazola (vidjeti dio 4.8). Većina prijavljenih slučajeva SJS dogodila se unutar 7 sedmice nakon početka liječenja metronidazolom. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te brižno pratiti kožne reakcije. Ako su prisutni simptomi SJS, TEN ili AGEP (npr. simptomi slični gripi, progresivni kožni osip često s mjehurićima ili lezijama sluznice), liječenje mora biti odmah prekinuto (vidjeti dio 4.8).

Alkohol

Budući da istovremena konzumacija alkohola može uzrokovati pojavu reakcije slične tzv. antabusnom sindromu, bolesnici tokom liječenja metronidazolom i barem još tri dana nakon njega ne smiju konzumirati alkoholna pića.

Literatura navodi i podatke o mogućem kancerogenom djelovanju aktivne supstance lijeka, zato nije preporučljivo dugotrajno davanje odnosno liječenje metronidazolom. Metronidazol i metabolit pokazali su se mutagenima u nekim testovima na stanicama koje nisu pripadale sisavcima.

Bolesnike treba upozoriti da metronidazol može potamniti urin.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Efloran sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol

Bolesnicima treba savjetovati da ne konzumiraju alkoholna pića tokom liječenja metronidazolom i najmanje 48 sati nakon toga, zbog mogućnosti reakcije (navala crvenila, povraćanje, tahikardija) nalik onoj koja nastaje kod primjene disulfirama (antabusni učinak).

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Metronidazol pojačava djelovanje varfarina i drugih kumarinskih antikoagulansa, zato je potrebno kod istovremenog liječenja dozu spomenutih lijekova odgovarajuće smanjiti. Potrebno je pratiti protrombinsko vrijeme. Nema interakcije s heparinom.

Fenitoin i barbiturati

Fenitoin i barbiturati smanjuju djelotvornost metronidazola; istovremeno se može povećati djelotvornost fenitoina i barbiturata.

Litij

Zadržavanje litija praćeno je pomoću povećanih razina litija u plazmi, popraćene dokazom o mogućem oštećenju bubrega, prijavljeno je kod bolesnika koji su simultano liječeni litijem i metronidazolom. Primjenom metronidazola mogu biti povećane razine litija u plazmi. Liječenje litijem treba biti suženo ili obustavljeno prije davanja metronidazola. Kod bolesnika koji se liječe litijem dok primaju metronidazol, potrebno je pratiti plazmatsku koncentraciju litija, kreatinina i elektrolita.

Fluorouracil

Metronidazol smanjuje klirens 5-fluorouracila, što može dovesti do povećane toksičnosti 5-fluorouracila.

Cimetidin

Cimetidin produžuje biološko poluvrijeme metronidazola.

Disulfiram

Istovremeno liječenje metronidazolom i disulfiramom uzrokuje akutne psihoze, zato nije dozvoljeno. Bolesnici ne smiju uzimati metronidazol još dvije sedmice nakon završenog liječenja disulfiramom.

Ciklosporin

Postoji rizik od porasta razina ciklosporina u serumu. Kad je potrebno istovremeno davanje, nužno je brižno nadziranje serumskog ciklosporina i serumskog kreatinina.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba lijeka je kontraindicirana u prva tri mjeseca trudnoće, a kasnije se može upotrebljavati samo ako je korist za majku veća od rizika za plod.

Dojenje

Za vrijeme liječenja metronidazolom dojilje neka prekinu dojenje.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Efloran ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama. Mogu se pojaviti pospanost, omamljenost, smušenost, privedenja, grčevi, prolazni poremećaji vida koji utječu na psihofizičku sposobnost bolesnika, osobito ako bolesnik tokom liječenja konzumira alkohol.

U slučaju pojave spomenutih simptoma, bolesnik ne smije upravljati vozilima ili strojevima.

Ljekar i farmaceut moraju na to upozoriti bolesnika.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja se mogu pojaviti tokom liječenja Efloranom, razvrstana su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česta ($\geq 1/10$),
- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetka ($< 1/10.000$), nepoznata (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine organske sisteme:

Infekcijske i parazitarne bolesti

- manje česta: kandidoza usne šupljine ili rodnice

Bolesti krvi i limfnog sistema

- rijetke: prolazna neutropenija
- vrlo rijetke: agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija.
- nepoznato: leukopenija.

Bolesti imunološkog sistema

- rijetke: reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija, anafilaktičke reakcije, angioedem), Herxheimerova reakcija

Psihijatrijski poremećaji:

- vrlo rijetki: psihotični poremećaji, uključujući konfuziju i halucinacije
- nepoznato: depresivno raspoloženje

Bolesti nervnog sistema

- manje česte: glavobolja, omaglica, vrtoglavica, povišena tjelesna temperatura, osjećaj suhih usta
- rijetke: periferna neuropatija
- vrlo rijetke: encefalopatija (konfuzija) i subakutni cerebelarni sindrom (npr. ataksija, dizartrija, poremećaj kretanja, nistagmus i tremor) koji mogu iščeznuti prestankom davanja lijeka.
- nepoznato: prolazni epileptiformni napadaji, aseptički meningitis

Uz neželjena dejstva na centralni nervni sistem, kao što su npr. grčevi, dezorijentiranost, agitiranost, ataksija i slično, bolesnik treba odmah prestati uzimati lijek i posavjetovati se s liječnikom.

Poremećaji oka

- vrlo rijetki: poremećaji vida kao što su diplopija i miopija, zamagljen vid, koji su u većini slučajeva prolazni
- nepoznato: optička neuropatija/neuritis

Poremećaji uha i labirinta

- nepoznato: oštećenje sluha/gubitak sluha (uključujući sensorineuralni), tinitus

Srčane bolesti

- rijetke: promjene elektrokardiograma

Bolesti krvotoka

- rijetke: tromboflebitis

Bolesti probavnih organa

- rijetke: mučnina, bolovi u trbuhu, metalni okus, anoreksija
- veoma rijetke: povraćanje, proljev, pankreatitis

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda

- rijetke: oštećenje funkcije jetre
- vrlo rijetke: povišenje jetrenih enzima (AST, ALT, alkalna fosfataza), kolestatski ili miješani hepatitis i hepatocelularna upala jetre, žutica

Slučajevi zatajenja jetre koji zahtijevaju transplantaciju jetre prijavljeni su kod bolesnika liječenih metronidazolom, većinom kad se primjenjuje u kombinaciji s drugim antibioticima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- vrlo rijetko: multiformni eritem, kožni osip, pustularne erupcije, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, pruritus, navala crvenila,
- nepoznato : multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, fiksna erupcija uzrokovana lijekom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i poremećaji kostiju:

- vrlo rijetko: mialgija, artralgija.

Bolesti mokraćnih organa

- rijetke: tamna ili crvenosmeđe obojena mokraća, osjećaj pečenja u mokraćnoj cijevi ili rodnici

Poremećaji reprodukcije i dojki

- rijetki: ginekomastija

Dođe li do teških neželjenih dejstava, liječenje treba prekinuti.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa

koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Kod prevelikih doza pojavljuju se prije svega mučnina, povraćanje te omaglica, u težim slučajevima i ataksija i blaga dezorijentacija, parestezije i grčevi. Nema specifičnog protuotrova. Liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: derivati nitroimidazola, šifra ATC: P01AB01.

Metronidazol je sintetička antimikrobna aktivna supstanca iz skupine nitroimidazola, koja osobito djeluje protiv obaveznih anaerobnih mikroorganizama - gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija. Također liječi neke parazitarne bolesti; ima snažno izražen trihomonacidni i lamblicidni učinak.

Metronidazol djeluje u više stepeni: ulazi u bakterijsku stanicu, gdje slijedi redukcija nitroskupine metronidazola na mjestu 5, koji tako prelazi u kratkoživuće aktivne metabolite ili slobodne radikale sa inhibitornim ili letalnim učinkom na bakterijsku DNA i druge makromolekule. Citotoksični metaboliti se zatim razgrađuju u netoksične i neaktivne konačne metabolite.

5.2 Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Nakon oralne aplikacije, metronidazol se brzo i skoro u potpunosti apsorbira. Najveće serumske koncentracije nakon intravenoznog ili peroralnog davanja su slične. Biološka raspoloživost metronidazola je 90- do 100-postotna. Biološko poluvrijeme aktivne supstance je 8 sati.

Raspodjela

Aktivna supstanca dobro prelazi u sva tkiva i organe te tjelesne tekućine, budući da ima veoma velik volumen raspodjele, koji dostiže 80 % tjelesne mase. Nakon 4 do 6 sati koncentracija metronidazola u tkivima i likvoru je 80 do 90 % serumske koncentracije. Na plazmatske bjelančevine se veže veoma malo, jedva 20 %.

Metabolizam

Metronidazol se metabolizira uglavnom u jetri. Pretežno nastaju oksidativni metaboliti koji se kao konjugati sa glukuronskom kiselinom (glukuronidi) u najvećoj mjeri izlučuju mokraćom.

Presistemijski metabolizam aktivne supstance je zanemariv. Metabolizam je usporen kod bolesnika sa bolestima jetre. Kod bolesnika sa bubrežnim zatajivanjem može doći do nakupljanja metabolita.

Izlučivanje

Nemetabolizirani metronidazol se izlučuje pretežno mokraćom. Tako se u obliku glukuronida izluče i metaboliti, nastali tokom njegova metabolizma u jetri.

Stolicom se izlučuje 6 do 15 % primljene doze.

Metronidazol i njegovi metaboliti se brzo izlučuju hemodijalizom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim istraživanjima na laboratorijskim životinjama ustanovili su malu akutnu toksičnost metronidazola. Nakon peroralnog davanja aktivne supstance, vrijednosti LD₅₀ bile su za miševе i štakore veće od 3000 mg/kg tjelesne mase. Nakon intravenozne primjene, vrijednosti LD₅₀ bile su kod miševa veće od 100 mg/kg tjelesne mase, a kod štakora veće od 250 mg/kg tjelesne mase.

U toksikološkim istraživanjima su nakon produženog davanja otkrili razlike među vrstama laboratorijskih životinja. Ustanovili su da su probavni organi i nervni sistem ciljna mjesta toksičnog djelovanja.

Metronidazol uzrokuje prolaznu inhibiciju spermatogeneze i nema teratogeni ili fetotoksični učinak.

U brojnim istraživanjima *in vitro* ustanovili su mutageno djelovanje metronidazola, što nije bilo potvrđeno u istraživanjima *in vivo*. Literatura navodi da je kancerogeno djelovanje metronidazola

različito kod različitih vrsta laboratorijskih životinja. Pretpostavljaju da je mutageno djelovanje metronidazola posljedica nastanka aktivnog metabolita koji djeluje na DNA. Prekliničke uticaje su opazili samo kod jako premašene najveće izloženosti za čovjeka, što ukazuje na malo značenje za kliničku upotrebu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
kukuruzni škrob
povidon
magnezij stearat (E572)
talk
natrij karboksimetilškrob (vrsta A)

6.2 Inkompatibilnosti

Nema posebnih zahtjeva.

6.3 Rok upotrebe

5 godina

6.4 Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Staklena bočica, vata, plastični zatvarač: 10 tableta, u kutiji.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Krka, tovarna zdravil, d.d, Šmarjeska cesta 6, Novo Mesto, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Krka, tovarna zdravil, d.d, Šmarjeska cesta 6, Novo Mesto, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8 .BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-307/20 od 21.12.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2020