

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5 mg metronidazola.
100 ml otopine sadrži 500 mg metronidazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži 0,14 mmola natrija (3,22 mg) i 0,13 mmola klorida (4,61 mg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju: bistra, bezbojna ili slabo žućkasta vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na metronidazol (uglavnom anaerobne bakterije).

Liječenje metronidazolom je učinkovito u slučajevima:

- infekcija središnjeg živčanog sustava (npr. apsces mozga, meningitis),
- infekcija respiratornog trakta (poput nekrotične upale pluća, aspiracijske upale pluća, apscesa u plućima),
- endokarditisa,
- infekcija gastrointestinalnog trakta i abdominalnog područja, npr. peritonitis, apsces jetre, postoperativnih infekcija nakon operacije crijeva ili rektalnih operacija, gnojnih upala u abdominalnim šupljinama i šupljinama zdjelice,
- infekcija ginekološke prirode (npr. endometritis, nakon histerektomije ili carskog reza, babinja groznica, septički abortus),
- infekcija u uhu-grlu-nosu i regijama zubi-čeljusti-usta (npr. Plaut-Vincentova angina),
- infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis),
- gangrene,
- septikemije s tromboflebitisom.

U slučaju infekcije aerobnim i anaerobnim bakterijama, uz Metronidazol B. Braun 5 mg/ml trebaju se koristiti i antibiotici koji su prikladni za liječenje aerobnih infekcija.

Profilaktična uporaba je uvijek indicirana prije operacija s velikim rizikom od anaerobnih infekcija (ginekološke operacije i intraabdominalne operacije).

Nacionalne i međunarodne preporuke vezane za pravilnu uporabu antimikrobnih tvari treba uzeti u obzir kod uporabe metronidazola.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje je prilagođeno individualnim reakcijama bolesnika na liječenje, njegovoj starosnoj dobi i tjelesnoj težini te prirodi i težini njegove bolesti.

Treba se pridržavati sljedećih smjernica vezanih za doziranje:

Odrasli i adolescenti

Uobičajena doza je 500 mg svakih 8 sati. Ako je medicinski indicirano, na početku liječenja može se dati udarna doza od 15 mg/kg tjelesne težine.

Djeca mlađa od 12 godina:

7-10 mg metronidazola po kg tjelesne težine svakih 8 sati, što je jednako dnevnoj dozi od 20-30 mg metronidazola po kg tjelesne težine.

Bolesnici s renalnom insuficijencijom

Nije potrebno smanjivanje doze, vidjeti dio 5.2.

Bolesnici s hepatičkom insuficijencijom

Za bolesnike s teškim bolestima jetre potrebne su manje doze lijeka budući da se produžava poluvijek u serumu, a klirens plazme se kod jake hepatičke insuficijencije usporava (vidjeti dio 5.2).

Trajanje liječenja:

Trajanje liječenja ovisi o učinku liječenja. U većini slučajeva dovoljno je uzastopno liječenje tijekom 7 dana. Ukoliko je klinički indicirano, liječenje se može produljiti i nakon tih 7 dana (također vidjeti dio 4.4.)

Pred i postoperativna profilaksa infekcija

Odrasli i adolescenti

500 mg, sa završetkom infuzije otprilike 1 sat prije operacije. Doza se ponavlja nakon 8 i 16 sati.

Djeca (2-11 godina):

15 mg/kg, sa završetkom infuzije otprilike 1 sat prije operacije, nakon toga 7,5 mg/kg nakon 8 i 16 sati.

Način primjene

Za intravensku uporabu.

Sadržaj jedne bočice potrebno je polako davati kao IV infuziju, odnosno maksimalno 100 ml u trajanju od barem 20 minuta, ali uobičajeno je tijekom 1 sata.

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml može se i razrijediti prije primjene, dodajući lijek u intravensku transportnu otopinu za infuziju, poput 0.9 % natrijevog klorida ili 5% glukoze otopine za infuziju. Istovremeno propisani antibiotici trebaju se davati odvojeno.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na metronidazol, druge derivate nitroimidazola ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju težeg oštećenja jetre ili oštećenja hematopoeze (npr. granulocitopenije), Metronidazol B. Braun 5 mg/ml daje se samo ako se očekuje da će koristiti od davanja lijeka nadmašiti potencijalne rizike.

Zbog rizika od pogoršanja stanja, bolesnicima koji boluju od aktivnih ili kroničnih težih bolesti perifernog i središnjeg živčanog sustava metronidazol se smije davati samo ako se očekuje da će koristiti od davanja lijeka nadmašiti potencijalne rizike.

Konvulzivni napadaji i periferna neuropatija, koju uglavnom karakterizira kljenuć ili parestezija ekstremiteta, prijavljeni su kod bolesnika liječenih metronidazolom. Pojava abnormalnih neuroloških znakova zahtijeva promptnu procjenu omjera koristi/rizika nastavka liječenja.

U slučajevima težih reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok), liječenje Metronidazolom B. Braun 5 mg/ml mora se odmah prekinuti, i započeti hitni postupak liječenja koje će provesti kvalificirano zdravstveno osoblje.

Jaki, stalni proljev tijekom liječenja ili tjednima nakon liječenja može se javiti radi pseudomembranoznog enterokolitisa (u većini slučajeva uzrokovanog *Clostridium difficile*), vidjeti dio 4.8.

Ova intestinalna bolest, pospješena antibiotskim liječenjem može ugroziti život i zahtijeva odgovarajuće liječenje bez odgode. Ne smiju se davati antiperistaltički lijekovi.

Trajanje liječenja metronidazolom ili lijekovima koji sadrže neki drugi nitroimidazol, ne smije trajati duže od 10 dana. Samo u specifičnim, izdvojenim slučajevima, te ako je to zaista neophodno, trajanje liječenja se može produljiti, ali uz prikladan klinički i laboratorijski nadzor. Ponovljeno liječenje treba ograničiti koliko je god to moguće i to samo za specifične, elektivne slučajeve. Tih se restrikcija potrebno strogo pridržavati jer se ne može sa sigurnošću isključiti mogućnost razvoja mutagenih aktivnosti, kao i zbog činjenice da se kod eksperimenata na životinjama zabilježila učestalija pojava određenih tumora.

Hepatotoksičnost u bolesnika s Cockayneovim sindromom

Kod primjene lijekova koji sadrže metronidazol za sistemsku primjenu u bolesnika s Cockayneovim sindromom zabilježeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom uz vrlo brzi nastup nakon početka liječenja. U te se populacije metronidazol ne smije primjenjivati osim ako se smatra da je korist veća od rizika i ako ne postoji drugi način liječenja.

Potrebno je raditi testove funkcije jetre neposredno prije početka terapije, tijekom i nakon liječenja, sve dok funkcija jetre ne bude unutar normalnih vrijednosti ili dok se ne dostignu početne vrijednosti. Ako se vrijednosti u testovima funkcije jetre značajno povećaju tijekom liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Bolesnike s Cockayneovim sindromom treba savjetovati da sve simptome mogućeg oštećenja jetre odmah prijave svom liječniku i prestanu uzimati metronidazol (vidjeti dio 4.8).

Produljeno liječenje metronidazolom može se povezati s depresijom koštane srži, što izaziva oštećenje hematopoeze. Za manifestacije, vidjeti dio 4.8.

Tijekom produljenog liječenja potrebno je pažljivo kontrolirati krvnu sliku.

Posebna upozorenja/mjere opreza zbog pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadrži 322 mg natrija u 100 ml, što odgovara 16% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Utjecaj na laboratorijske pretrage

Metronidazol interferira sa spektrofotometrijskim određivanjem AST, ALT, LDH, triglicerida i glukoze, povećavajući im vrijednosti u serumu.

Metronidazol ima visoku absorpciju na valnoj duljini na kojoj se određuje nikotinamid-adenin dinukleotid (NADH). Zbog toga povišena koncentracija jetrenih enzima može biti potisnuta metronidazolom kada se mjeri metodama kontinuiranog protoka na temelju krajnje točke pada u reduciranom NADH-u.

U izvještajima su prijavljene neuobičajeno niske koncentracije jetrenih enzima, uključujući nulte vrijednosti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol

Konзумiranje alkoholnih pića mora se izbjegavati tijekom liječenja metronidazolom budući da to može izazvati nuspojave, poput omaglice i povraćanja (učinci slični disulfiramu).

Disulfiram

Istovremena primjena disulfirama može izazvati stanja zbunjenosti ili čak psihotične reakcije. Mora se izbjegavati kombiniranje tih dviju tvari.

Busulfan

Istovremena primjena s metronidazolom može znatno povećati koncentraciju busulfana u plazmi. Mehanizam interakcije nije opisan. Zbog potencijalne opasnosti od teže toksičnosti i smrtnosti povezanih s povišenim koncentracijama busulfana u plazmi, potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu s metronidazolom.

Takrolimus

Istovremena primjena s metronidazolom može povećati koncentraciju takrolimusa u krvi. Pretpostavljeni mehanizam je inhibicija hepatičkog metabolizma takrolimusa putem CYP450 3A4. Potrebno je često kontrolirati koncentraciju takrolimusa u krvi i renalnu funkciju, te doziranje lijeka prilagoditi u skladu s nalazima, posebno nakon uvođenja ili prestanka liječenja metronidazolom kod bolesnika koji imaju stabilizirani režim primjene takrolimusa.

Derivati kumarina

Istovremeno liječenje metronidazolom može potencirati antikoagulacijski učinak derivata kumarina te povećati rizik krvarenja kao posljedice smanjene hepatičke degradacije. Može se ukazati potreba za prilagodbom doze antikoagulansa.

Litij

Potrebno je povećati oprez kada se metronidazol daje istovremeno sa solima litija jer su tijekom liječenja metronidazolom primijećene povećane koncentracije litija u serumu. Postoji povećani rizik od oštećenja renalne funkcije.

Fenitoin

U slučaju istovremene primjene, metronidazol inhibira metabolizam fenitoina, što dovodi do povećanja njegove koncentracije u plazmi. S druge pak strane, učinak metronidazola se smanjuje prilikom istovremene primjene fenitoina.

Barbiturati

Fenobarbital može povećati metabolizam metronidazola u jetri, smanjujući njegov poluvijek u plazmi za 3 sata.

Fluorouracil

Metronidazol inhibira metabolizam fluorouracila kod istovremene primjene, odnosno povećava se koncentracija fluorouracila u plazmi.

Cimetidin

Istovremena primjena cimetidina može u izoliranim slučajevima smanjiti eliminaciju metronidazola i posljedično izazvati povećanje koncentracije metronidazola u serumu.

Karbamazepin

Metronidazol može inhibirati metabolizam karbamazepina i kao posljedicu povećati koncentraciju u plazmi.

Ciklosporin

Tijekom istovremenog liječenja ciklosporinom i metronidazolom postoji rizik od povećanja koncentracije ciklosporina u serumu. Potrebna je česta kontrola ciklosporina i kreatinina.

Amiodaron

Kod istovremene primjene metronidazola i amiodarona zabilježeno je produljenje QT intervala i *torsade de pointes*. Bilo bi potrebno kontrolirati QT interval na EKG-u ako se amiodaron primjenjuje u kombinaciji s metronidazolom. Bolesnike koji se liječe ambulantno potrebno je upozoriti da ukoliko primijete simptome koji bi mogli indicirati na *torsade de pointes*, poput omaglice, palpitacija ili sinkope, potraže liječničku pomoć.

Kontracepcijski lijekovi

Neki antibiotici mogu, u iznimnim slučajevima, smanjiti učinak kontracepcijskih pilula interferirajući s bakterijskom hidrolizom steroidnih konjugata u crijevima te tako smanjiti reapsorpciju nekonjugiranog steroida. Stoga se smanjuje razina aktivnog steroida u plazmi.

Ta neuobičajena interakcija može se dogoditi kod žena s visokim stupnjem izlučivanja konjugata steroida putem žuči. U Engleskoj je zabilježeno je oko 60 trudnoća kod žena koje su s kontracepcijskim pilulama istovremeno uzimale antibiotike, poput ampicilina, amoksicilina i tetraciklina. Postoje negativne studije za trimetoprim-sulfa, roksitromicin i klaritromicin, no količina podataka je vrlo mala.

Mikofenolat mofetil

Tvari koje mijenjaju gastrointestinalnu floru (npr. antibiotici) mogu smanjiti oralnu biodostupnost lijekova koji sadrže mikofenolnu kiselinu. Preporuča se pažljiva klinička i laboratorijska kontrola radi utvrđivanja smanjenog imunosupresivnog učinka mikofenolne kiseline tijekom istovremenog liječenja s antiinfektivnim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost uporabe metronidazola tijekom trudnoće nije dovoljno dokazana. Posebice su kontradiktorna izvješća o uporabi tijekom rane trudnoće. Neka istraživanja su ukazala na povećanu stopu malformacija. Kod eksperimenata na životinjama metronidazol nije pokazao teratogene učinke (također vidjeti dio 5.3.)

Tijekom prvog tromjesečja Metronidazol B. Braun 5 mg/ml smije se primjenjivati samo za liječenje ozbiljnih infekcija koje ugrožavaju život ukoliko ne postoji sigurnija alternativa. Tijekom drugog i trećeg tromjesečja, Metronidazol B. Braun 5 mg/ml također se može koristiti za liječenje drugih infekcija ako se očekuje da će njegove koristi nadmašiti moguće rizike.

Dojenje

Budući da se metronidazol izlučuje u majčino mlijeko, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja. Nakon liječenja metronidazolom, treba pričekati 2-3 dana prije nego se nastavi s dojenjem zbog produljenog razdoblja poluvijeka metronidazola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i ako se koristi prema uputama, metronidazol može promijeniti reaktivnost tako da se oslabi sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. To još više vrijedi na početku liječenja ili u kombinaciji s konzumiranjem alkoholnih pića.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su uglavnom povezane s produljenom primjenom ili visokim dozama. Najčešće primijećene nuspojave su mučnina, poremećaj osjeta okusa i rizik od neuropatije u slučaju dugotrajnijeg liječenja.

U nastavku se koriste sljedeći termini kako bi se opisala učestalost nuspojava:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nepoznato: (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: Tijekom liječenja metronidazolom, smanjenje koncentracije leukocita i trombocita (leukopenija, granulocitopenija i trombocitopenija).

Nepoznato: Agranulocitoza, aplastična anemija.

Tijekom produljene primjene lijeka obavezna je redovita kontrola krvne slike.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Glavobolja, vrtoglavica, pospanost ili nesanica, ataksija, konvulzivni napadaji, periferna neuropatija koja se manifestira kao parestezija, bolovi, nesigurnost i peckanje u ekstremitetima.

Vrlo rijetko: Encefalopatija

Ukoliko dođe do napadaja ili se pojave znakovi periferne neuropatije, potrebno je odmah obavijestiti dežurnog liječnika.

Poremećaji oka

Manje često: Smetnje vida, diplopija, miopija

Nepoznato: Okulogirična kriza

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Povraćanje, mučnina, proljev, glositis i stomatitis, podrigivanje s gorkim okusom u ustima, epigastrični pritisak, gađenje, gubitak apetita, metalni okus u ustima, osjetilne smetnje na jeziku.

Vrlo rijetko: Teži, stalni proljev tijekom i nakon liječenja mogu ukazivati i na pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4).

Nepoznato: Pankreatitis (upala gušterače)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Tamni urin (zbog metabolita metronidazola)

Vrlo rijetko: Dizurija, cistitis, urinarna inkontinencija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Artralgija, mijalgija

Infekcije i infestacije

Rijetko: Genitalne superinfekcije s gljivicama (candida)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Iritacije vena (sve do tromboflebitisa) nakon intravenske primjene.

Rijetko: Slabost

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: Povećane razine transaminaza i bilirubina u serumu

Vrlo rijetko: Hepatitis, žutica

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: Blage do srednje reakcije preosjetljivosti, npr: pruritus, urtikarija, *erythema multiforme*, angioedem i groznica nakon primanja lijeka.

Vrlo rijetko: Teže reakcije akutne preosjetljivosti: anafilaksija, do anafilaktičkog šoka.

Nepoznato: STEVENS-JOHNSONOV sindrom

Posljednje dvije reakcije zahtijevaju hitnu intervenciju (vidjeti dio 4.4).

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: stanja zbunjenosti, uznemirenost, depresija

U bolesnika s Cockayneovim sindromom zabilježeni su slučajevi teške ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, koji bi nastupili vrlo brzo nakon početka sistemske primjene metronidazola (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kao znakovi i simptomi predoziranja mogu se pojaviti nuspojave opisane u dijelu 4.8.

Hitno liječenje, protulijek

Nema poznatog specifičnog protulijeka niti postoji specifično liječenje za slučajeve težeg predoziranja metronidazolom.

Po potrebi metronidazol se učinkovito može eliminirati hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antimikrobnici–derivati imidazola
ATK oznaka: J01XD01

Metronidazol spada u grupu nitroimidazola. Reducira se u osjetljivim protozoama i uvijek prisutnim anaerobnim bakterijama, produkt čega je acetamid i N-(2'-hidroksietil)-oksamidna kiselina. Interakcija s DNA izaziva inhibiciju sinteze nukleinske kiseline pogođenog mikroorganizma čime dolazi do ubijanja patogenih organizama. Antibakterijski spektar uključuje i anaerobne gram-negativne bakterije i gram-pozitivne štapičaste bakterije (tvore spore), kao i anaerobne gram-pozitivne koke, neke fakultativne anaerobe i neke protozoe.

Mjerne točke za minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) prema Europskom odboru za testiranje osjetljivosti na antibiotike, pri čemu razlikujemo osjetljive, umjereno osjetljive i rezistentne organizme, jesu kako slijede (S≤/R>):

gram-pozitivni anaerobi (4/4)

gram-negativni anaerobi (4/4)

Popis osjetljivih i rezistentnih organizama.

Izvor: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Njemačka, studeni 2006.:

Uobičajene osjetljive vrste
<i>Gram-pozitivni aerobi</i>
<i>Actinomyces israeli</i> ^o
<i>Anaerobi</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o

<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Peptococcus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Ostali mikroorganizmi
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Vrste kojima stečena rezistentnost može predstavljati problem
gram-negativni aerobi
<i>Helicobacter pylori</i>

Inherentno rezistentni organizmi
svi aerobi i fakultativni anaerobi

[°] U vrijeme objavljivanja ovih tablica nisu bili dostupni ažurirani podaci. U primarnoj literaturi, standardnim referentnim knjigama i preporukama za liječenje pretpostavlja se osjetljivost tih vrsta.

^Δ samo za primjenu kod bolesnika koji su alergični na penicilin

Mehanizmi otpornosti na metronidazol

Mehanizmi otpornosti na metronidazol još uvijek nisu dovoljno shvaćeni. U *H.pylori* rdxA i frxA geni kodiraju reduktaze koje su potrebne za aktivaciju metronidazola, te za deaktivaciju tih gena što rezultira otpornošću na metronidazol.

Za još jedan mehanizam otpornosti u *B.fragilis* smatra se da se temelji na reduktazi nitroimidazola koju kodiraju nim geni. Studije koje istražuju dokaze za indukciju otpornosti na metronidazol u sojevima *B.fragilis* s ili bez nim gena demonstriraju da se otpornost na metronidazol ne može samo selektirati u nim-pozitivnim sojevima, već i u nim-negativnim sojevima, što zapravo upućuju na to da su u to uključeni i mehanizmi koji ne uključuju nim gene.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Budući da se Metronidazol B. Braun 5 mg/ml unosi intravenozno, biodostupnost je 100%.

Distribucija

Metronidazol se nakon primjene raspodjeljuje po tkivima. Pojavljuje se u većini tkiva i tjelesnih tekućina, uključujući žuč, kosti, cerebralni apsces, CSF (cerebrospiralni likvor), jetru, slinu, sjemenu tekućinu i vaginalne sekrete, te postiže koncentracije slične onima u plazmi. Također se širi po placenti te je pronađen u majčinom mlijeku dojilja u koncentracijama koje odgovaraju onima u serumu. Vezanje za proteine je u mjeri manjoj od 20%, a prividni volumen raspodjele je 36 l.

Biotransformacija

Metronidazol se metabolizira u jetri sporednom-lančanom oksidacijom i stvaranjem glukuronida. Njegovi metaboliti su proizvod oksidacije kiseline, hidroksi derivati i glukuronid. Glavni metabolit u serumu je hidroksilni metabolit, glavni metabolit u urinu je metabolit kiseline.

Eliminacija

Otpribliže 80% tvari se izlučuje u urinu, a manje od 10% kao metronidazol. Male količine se izlučuju preko jetre. Poluvijek eliminacije je otprilike 8 (6-10) sati.

Karakteristike kod posebnih grupa bolesnika:

Renalna insuficijencija odgađa ekskreciju samo do beznačajne mjere. Odgođeni klirens plazme i produljeni poluvijek u serumu (do 30 h) treba očekivati kod težih bolesti jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene primjene metronidazola kroz 26-80 tjedana na štakorima, primijećene su samo distrofije testisa i prostate kod primjene velikih doza. Kod pasa su primijećeni toksični učinci nakon ponovljene primjene i to u obliku ataksije i tremora. Istraživanja na majmunima ukazala su na povećanje hepatocelularne degeneracije, ovisno o dozama, i to nakon primjene duže od godinu dana.

Metronidazol ima mutageni učinak u bakteriji nakon nitroredukcije. Metodološki ispravna istraživanja nisu dala nikakve rezultate koji bi upućivali na mutageni učinak na stanice sisavaca *in vitro* i *in vivo*. Istraživanja na limfocitima kod bolesnika liječenih metronidazolom nisu dala nikakve relevantne rezultate koji bi indicirali na štetno djelovanje na DNA.

Postoje otkrića koja ukazuju na kancerogeni učinak na štakorima i miševima. Nakon oralne primjene primijećena je povećana stopa tumora pluća kod miševa. To međutim čini se nije posljedica genotoksičnog učinka jer nije otkrivena povećana stopa mutacija na različitim organima uključujući i pluća na transgenetskim miševima nakon primjene visokih doza metronidazola.

Nisu primijećeni teratogeni ili drugi embriotoksični učinci tijekom istraživanja na štakorima i zečevima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid,
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat,
citratna kiselina hidrat,
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim u iznimnim slučajevima navedenim pod točkom 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika

Neiskorišteni sadržaj mora se ukloniti i zbrinuti sukladno propisima.

Rok trajanja nakon razrjeđivanja prema uputama

S mikrobiološkog stajališta, proizvod se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8 °C, osim ako je priprema otopine provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Proizvod se isporučuje u:

- Ecoflac plus bočicama od polietilena niske gustoće s Twin cap zatvaračem
- sadržaj: 100 ml, dostupan u pakiranjima od 10 i 20 bočica/kutija

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Druge upute za rukovanje:

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Proizvod se može razrijediti u natrijevom kloridu 0.9% w/v ili glukoznoj otopini za infuziju 5% w/v. Pri razrjeđivanju potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza.

Koristiti samo ako je otopina bistra i ako spremnik i njegov zatvarač ne pokazuju znakove oštećenja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Adria d.o.o.
Hondlova 2/9
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-396007773

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.07.2011.

Datum posljednje obnove: 26.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.07.2023.