

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

100 ml otopine za infuziju sadrži 500 mg metronidazola.
Svaki ml otopine za infuziju sadrži 5 mg metronidazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži 13,51 mmola (ili 310,58 mg) natrija na 100 ml.
Svaki ml otopine za infuziju sadrži 0,14 mmola (3,11 mg) natrija. Potrebno je uzeti u obzir u bolesnika na dijete s kontroliranim unosom natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra otopina, bez vidljivih čestica, gotovo bezbojna do blijedo žuta.

pH: 4,5 – 6,0

Osmolalnost: 270 – 310 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopina za infuziju indicirana je u odraslih i u djece za profilaksu i liječenje infekcija kod kojih postoji sumnja ili je utvrđeno da su uzročnici osjetljivi anaerobni mikroorganizmi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1) .

- Za profilaksu postoperativnih infekcija gdje se očekuje da su anaerobne bakterije patogeni uzročnici (ginekološke i intraabdominalne operacije)
- Liječenje peritonitisa, apscesa mozga, nekrotizirajuće pneumonije, osteomijelitisa, postporođajne sepse, zdjeličnih apscesa i infekcija postoperativnih rana iz kojih su izolirani patogeni anaerobi.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja se javlja uz neku od gore navedenih infekcija.

U miješanim aerobnim i anaerobnim infekcijama, uz Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopinu za infuziju moraju se koristiti odgovarajući antibiotici za liječenje aerobnih infekcija.

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

- Teške crijevne i jetrene amebijaze

Moraju se uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću uporabu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se mora prilagoditi prema individualnom odgovoru bolesnika na liječenje, njezinoj/njegovoj dobi i tjelesnoj težini te prema prirodi i težini bolesti.

Moraju se pratiti sljedeće smjernice za doziranje:

Odrasli i adolescenti:

Amebijaza

1,50 g na dan (500 mg tri puta dnevno, intravenska infuzija).

Kod jetrene amebijaze, u stadiju apscesa, apsces se mora isprazniti istodobno s liječenjem metronidazolom.

Trajanje liječenja: 5 - 10 dana

Liječenje anaerobnih infekcija

500 mg (100 ml) svakih 8 sati. Alternativno se može primijeniti 1000 mg – 1500 mg dnevno u obliku jednokratne doze.

Trajanje terapije ovisi o učinku liječenja. U većini slučajeva dovoljan je ciklus od 7 dana liječenja. Ako je klinički indicirano, liječenje se može nastaviti nakon tog vremena iako se obično ne smije premašiti trajanje od 10 dana. (Vidjeti i dio 4.4.)

Profilaksa protiv postoperativne infekcije uzrokovane anaerobnim bakterijama:

500 mg, sa završenom primjenom približno jedan sat prije operativnog zahvata. Doza se ponavlja nakon 8 i 16 sati.

Starije osobe:

U starijih osoba preporučuje se oprez, osobito pri visokim dozama iako su informacije o prilagodbi doze ograničene.

Pedijatrijska populacija:

Amebijaza

35 do 50 mg/kg/dan intravenski, podijeljeno u 3 doze kroz 5 do 10 dana. Ne smije se prekoračiti najveća doza od 2400 mg/dan.

Kod jetrene amebijaze, u stadiju apscesa, apsces se mora isprazniti istodobno s liječenjem metronidazolom.

Liječenje anaerobnih infekcija

- Djeca > 8 tjedana do 12 godina starosti:

Uobičajena dnevna doza iznosi 20 – 30 mg po kg t.t. na dan kao jednokratna doza ili raspodijeljena na 7,5 mg po kg t.t. svakih 8 sati. Dnevna doza može se povećati na 40 mg po kg t.t., ovisno o težini infekcije.

- Novorođenčad i djeca < 8 tjedana starosti:

15 mg po kg t.t. na dan kao jednokratna doza ili raspodijeljena na 7,5 mg po kg t.t. svakih 12 sati.

- U novorođenčadi gestacijske dobi < 40 tjedana, unutar prvog tjedna života može doći do nakupljanja metronidazola; stoga se moraju kontrolirati koncentracije metronidazola u serumu nakon nekoliko dana terapije.

Liječenje obično traje 7 dana.

Profilaksa protiv postoperativnih infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama

- Djeca < 12 godina:
20 - 30 mg/kg t.t. kao jednokratna doza primijenjena 1 – 2 sata prije operativnog zahvata
- Novorođenčad gestacijske dobi < 40 tjedana:
10 mg/kg t.t. kao jednokratna doza prije operativnog zahvata

Bolesnici s renalnom insuficijencijom

Za ovu su populaciju dostupni ograničeni podaci. Ti podaci ne ukazuju na potrebu za smanjenjem doze (vidjeti dio 5.2.)

U bolesnika na hemodijalizi konvencionalna doza metronidazola na dane dijalize mora se planirati nakon hemodijalize da bi se nadoknadilo uklanjanje metronidazola tijekom postupka.

U bolesnika sa zatajenjem bubrega podvrgnutih intermitentnoj peritonealnoj dijalizi (IPD) ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi (KAPD) nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s hepatalnom insuficijencijom

Budući da je kod teške hepatalne insuficijencije produženo vrijeme poluvijeka u serumu i odgođen klirens iz plazme, bolesnici s teškom bolesti jetre zahtijevaju niže doze (vidjeti dio 5.2.).

U bolesnika s hepatalnom encefalopatijom dnevna doza mora se smanjiti na trećinu i smije se primijeniti jednom dnevno (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Intravenska primjena.

Sadržaj jedne bočice primijeniti polagano putem intravenske infuzije, tj. najviše 100 ml tijekom ne manje od 20 minuta, no uobičajeno tijekom sat vremena.

Istovremeno propisani antibiotici moraju se primijeniti odvojeno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na metronidazol ili derivate nitroimidazola ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Redoviti klinički i laboratorijski nadzor (uključujući kompletnu krvnu sliku) preporučuje se u slučajevima visoke doze ili produljenog liječenja, u slučaju prethodnih krvnih diskrazija, u slučaju teške infekcije i teške hepatalne insuficijencije.

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili oštećenom hematopoezom (npr. granulocitopenijom), metronidazol se smije uzimati samo ako očekivana korist jasno premašuje potencijalne rizike.

Metronidazol se uglavnom metabolizira hepatalnom oksidacijom. U slučaju uznapredovale hepatalne insuficijencije može doći do znatnog pogoršanja klirensa metronidazola. U bolesnika s hepatalnom encefalopatijom može se javiti značajno nakupljanje te nastale visoke koncentracije metronidazola u plazmi mogu doprinijeti simptomima encefalopatije. Stoga se u bolesnika s hepatalnom encefalopatijom metronidazol mora primijeniti s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Zbog rizika od pogoršanja metronidazol se u bolesnika s aktivnim ili kroničnim teškim bolestima perifernog i središnjeg živčanog sustava smije primjenjivati samo ako očekivana korist jasno premašuje potencijalne rizike.

U bolesnika liječenih metronidazolom zabilježeni su konvulzivni napadaji, mioklonus i periferna neuropatija, a posljednje je obilježeno utrnulošću ili parestezijama ekstremiteta. Pojava abnormalnih neuroloških znakova zahtijeva hitnu procjenu omjera koristi/rizika za nastavak terapije (vidjeti dio 4.8.).

U slučaju teških reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktičkog šoka; vidjeti također dio 4.8.), potrebno je odmah obustaviti liječenje Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopinom za infuziju, a kvalificirani zdravstveni djelatnici moraju započeti hitno liječenje.

Jaki, stalni proljev koja se pojavljuje tijekom liječenja ili u sljedećim tjednima može nastati uslijed pseudomembranoznog kolitisa (u većini slučajeva uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile*), vidjeti dio 4.8. Ta bolest crijeva, potaknuta liječenjem antibioticima, može biti opasna po život i zahtijeva neposredno odgovarajuće liječenje. Ne smiju se davati lijekovi za zaustavljanje peristaltike.

Trajanje terapije metronidazolom ili lijekovima koji sadrže druge nitroimidazole ne smije prelaziti 10 dana. Samo u određenim elektivnim slučajevima i ako je to izričito potrebno, moguće je produljiti period liječenja uz odgovarajući klinički i laboratorijski nadzor. Ponavljanje terapije mora biti što je više moguće ograničeno i to samo na određene elektivne slučajeve. Potrebno je strogo razmotriti ova ograničenja jer se ne može u potpunosti isključiti mogućnost da metronidazol razvije mutagenu aktivnost te jer je u ispitivanjima na životinjama zabilježena učestalija pojava određenih tumora.

Produljena terapija metronidazolom može biti povezana sa supresijom koštane srži koja dovodi do oštećenja hematopoeze. Za manifestacije vidjeti dio 4.8. Tijekom produljene terapije mora se pažljivo kontrolirati krvnu sliku.

Ovaj lijek sadrži 310,58 mg natrija na 100 ml, što odgovara 15,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema WHO-u za odraslu osobu.

Utjecaj na laboratorijske pretrage

Metronidazol interferira s enzimatskim spektrofotometrijskim određivanjem aspartat aminotransferaze (AST-a), alanin aminotransferaze (ALT-a), laktat dehidrogenaze (LDH), triglicerida i heksokinaze glukoze uzrokujući smanjene vrijednosti (moguće spuštanje na nulu).

Metronidazol ima visoku apsorpciju pri valnoj duljini na kojoj se određuje nikotinamid adenin dinukleotid (NADH). Stoga povišene koncentracije jetrenih enzima mogu biti prikrivene metronidazolom pri mjerenju metodama kontinuiranog protoka na temelju krajnje točke pada u reduciranom NADH-u. Prijavljene su neobično niske koncentracije jetrenih enzima, uključujući nulte vrijednosti.

Bolesnike se mora upozoriti da metronidazol može učiniti urin tamnijim.

Hepatotoksičnost u bolesnika s Cockayneovim sindromom

Uz uporabu lijekova koji sadrže metronidazol za sistemska uporabu, prijavljeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom s vrlo naglim nastupom po početku liječenja u bolesnika s Cockayneovim sindromom. U toj populaciji metronidazol se ne smije upotrebljavati osim ako se ne smatra da prednost nadmašuju rizik i ako alternativno liječenje nije dostupno. Pretrage jetrene funkcije moraju se provesti neposredno prije početka terapije, tijekom i po završetku liječenja sve dok jetrena funkcija nije unutar normalnih

raspona ili dok se ne postignu početne vrijednosti. Ako pretrage jetrene funkcije pokažu značajno povišene vrijednosti tijekom liječenja, mora se obustaviti liječenje.

Bolesnicima s Cockayneovim sindromom mora se savjetovati da sve simptome potencijalnog oštećenja jetre odmah prijave svom liječniku i prestanu uzimati metronidazol (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima

Amiodaron

Prijavljeno je produljenje QT intervala i *torsade de pointes* uz istodobnu primjenu metronidazola i amiodarona. Ako se amiodaron upotrebljava u kombinaciji s metronidazolom, potrebno je kontrolirati QT interval na EKG-u. Bolesnicima koji se liječe ambulantno mora se savjetovati da potraže pomoć liječnika ako primijete simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu *torsade de pointes* kao što su omaglica, palpitacije ili sinkopa.

Barbiturati

Fenobarbital može povećati hepatalni metabolizam metronidazola, smanjujući njegov poluvijek u plazmi na 3 sata.

Busulfan

Istodobna primjena s metronidazolom može značajno povećati koncentracije busulfana u plazmi. Mehanizam interakcije nije opisan. Zbog potencijalne opasnosti od teške toksičnosti i smrtnosti povezane s povišenim razinama busulfana u plazmi, mora se izbjegavati istodobnu primjenu s metronidazolom.

Karbamazepin

Metronidazol može inhibirati metabolizam karbamazepina i posljedično povisiti njegovu koncentraciju u plazmi.

Cimetidin

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

Kontracepcijski lijekovi

Neki antibiotici mogu, u nekim iznimnim slučajevima, smanjiti učinak kontracepcijskih pilula interferirajući s bakterijskom hidrolizom steroidnih konjugata u crijevima te tako smanjiti reapsorpciju nekonjugiranog steroida. Stoga se u plazmi smanjuju razine aktivnog steroida. Ta neuobičajena interakcija može se javiti u žena s visokim stupnjem izlučivanja konjugata steroida putem žuči. Postoje izvještaji o slučajevima nedjelotvornosti kontraceptiva povezani s primjenom različitih antibiotika, npr. ampicilinom, amoksicilinom, tetraciklinima te metronidazolom.

Derivati kumarina

Istodobno liječenje metronidazolom može pojačati njihov antikoagulacijski učinak i povećati rizik od krvarenja uslijed smanjene hepatalne degradacije. Može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa.

Ciklosporin

Tijekom istovremenog terapije ciklosporinom i metronidazolom postoji rizik od povećanih serumskih koncentracija ciklosporina. Potrebna je česta kontrola ciklosporina i kreatinina.

Disulfiram

Istovremena primjena disulfirama može uzrokovati stanja konfuzije ili čak psihotične reakcije. Mora se izbjegavati kombinaciju oba lijeka.

Fluorouracil

Metronidazol inhibira metabolizam istovremeno primijenjenog fluorouracila, tj. povećava se koncentracija fluorouracila u plazmi.

Litij

Potreban je oprez kod istovremene primjene metronidazola i soli litija, jer su tijekom terapije metronidazolom primijećene povećane koncentracije litija u serumu. Liječenje litijem mora se smanjivati ili obustaviti prije primjene metronidazola. Tijekom primjene metronidazola u bolesnika u kojih je u tijeku liječenje litijem mora se kontrolirati koncentracije litija, kreatinina i elektrolita u plazmi.

Mikofenolat mofetil

Tvari koje mijenjaju gastrointestinalnu floru (npr. antibiotici) mogu smanjiti peroralnu bioraspoloživost proizvoda mikofenolne kiseline. Tijekom istodobne terapije lijekovima protiv infekcije preporučuje se pažljiva klinička i laboratorijska kontrola radi utvrđivanja smanjenog imunosupresivnog učinka mikofenolne kiseline.

Fenitoin

Metronidazol inhibira metabolizam istovremeno primijenjenog fenitoina, tj. povećava se koncentracija fenitoina u plazmi. S druge strane, tijekom istovremene primjene fenitoina smanjuje se djelotvornost metronidazola.

Takrolimus

Istodobna primjena s metronidazolom može znatno povećati koncentracije takrolimusa u krvi. Pretpostavljeni mehanizam je inhibicija hepatalnog metabolizma takrolimusa putem CYP 3A4. Moraju se često kontrolirati razine takrolimusa u krvi i bubrežna funkcija te prema tome prilagoditi dozu, osobito nakon uvođenja ili prestanka terapije metronidazolom u bolesnika koji imaju stabilizirani režim primjene takrolimusa.

Drugi oblici interakcija

Alkohol

Tijekom terapije metronidazolom mora se izbjegavati uzimanje alkoholnih pića jer se mogu javiti nuspojave poput omaglice i povraćanja (učinak nalik disulfiramu).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Vidjeti dio 4.5 „Kontracepcijski lijekovi”

Trudnoća

Sigurnost uporabe metronidazola tijekom trudnoće nije dovoljno dokazana. Posebno su kontradiktorna izvješća o uporabi tijekom rane trudnoće. Neka ispitivanja ukazala su na povećanu učestalost malformacija. U ispitivanjima na životinjama s metronidazolom nije uočena teratogenost (vidjeti dio 5.3.).

Tijekom prvog tromjesečja Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopina za infuziju smije se koristiti samo za liječenje teških infekcija opasnih po život, ako ne postoji sigurnija alternativa. Tijekom drugog i trećeg tromjesečja Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopina za infuziju može se također koristiti za liječenje drugih infekcija ako očekivane prednosti jasno nadmašuju sve moguće rizike.

Dojenje

Budući da se metronidazol izlučuje u majčino mlijeko, dojenje se mora prekinuti tijekom terapije. Također, nakon prekida liječenja metronidazolom ne smije se nastaviti s dojenjem još 2 - 3 dana zbog produljenog poluvijeka metronidazola.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ukazuju na potencijalno negativan utjecaj metronidazola samo na muški reproduktivni sustav kad su se primjenjivale visoke doze, daleko iznad najviših preporučenih doza za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako su uvjeti primjene nekompatibilni s upravljanjem vozilima i radom sa strojevima, bolesnike se mora upozoriti o potencijalnom riziku od omaglice, konfuzije, halucinacija, konvulzija ili smetnji vida te im savjetovati da ne voze i da ne upravljaju strojevima ako se jave takvi problemi.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su uglavnom povezane s produljenom primjenom ili visokim dozama. Najčešće primijećeni učinci uključuju mučninu, neuobičajen osjet okusa i rizik od neuropatije u slučaju dugotrajnog liječenja.

Na sljedećem popisu koriste se sljedeći termini za opis učestalosti nuspojava:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nije poznato (učestalost nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nije poznato (nije moguće procijeniti učestalost na temelju dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Superinfekcije kandidom (npr. genitalne infekcije)	Pseudomembranozni kolitis koji se može javiti tijekom ili nakon terapije, koji se manifestira kao jaki trajni proljev. Za detalje koji se odnose na hitno liječenje (vidjeti dio 4.4.)		
Poremećaji krvnog i limfnog sustava			Granulocitopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija. Vidjeti dio 4.4.	Leukopenija, aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sustava		Teške akutne sistemske reakcije preosjetljivosti: anafilaksija,		Blage do umjerene reakcije preosjetljivosti,

		sve do anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.4.).		npr. kožne reakcije (vidjeti „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“) Angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane				anoreksija
Psihijatrijski poremećaji			Psihotični poremećaji, uključujući stanja konfuzije, halucinacije	Depresija
Poremećaji živčanog sustava			Encefalopatija, vrućica, glavobolja, smetnje vida i motorike, ataksija, dizartrija, vrtoglavica, omamljenost, omaglica, konvulzije	<ul style="list-style-type: none"> Somnolentnost ili nesanica, mioklonus, napadaji, periferna neuropatija koja se očituje kao parestezije, bol, osjećaj pečenja i trnaca u ekstremitetima, aseptični meningitis Ako se pojave napadaji ili znakovi periferne neuropatije ili encefalopatije, mora se odmah obavijestiti nadležnog liječnika. Vidjeti dio 4.4.
Poremećaji oka			Smetnje vida, npr. diplopija, miopija	Okulogirična kriza, optička neuropatija/ neuritis (izolirani slučajevi)
Srčani poremećaji		Promjene u EKG-u poput izravnavanja T-vala		
Poremećaji probavnog sustava				Povraćanje, mučnina, proljev, glositis i stomatitis, eruktacije s

				okusom, pritisak u epigastriju, metalni okus, obložen jezik Disfagija (uzrokovana učincima metronidazola na središnji živčani sustav)
Poremećaji jetre i žuči			<ul style="list-style-type: none"> • Abnormalne vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina • Hepatitis, žutica, pankreatitis 	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Alergijske reakcije kože, npr. pruritus, urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom	toksična epidermalna nekroliza Erythema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mialgija, artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Tamno obojeni urin (uslijed metabolita metronidazola)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Iritacije vene (sve do tromboflebitisa) nakon i.v. infuzije stanja slabosti, vrućica

U bolesnika s Cockayneovim sindromom prijavljeni su slučajevi teške ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom s vrlo naglim nastupom po početku sistemske uporabe metronidazola (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Učestalost, tip i težina nuspojava u djece jednaka je kao i u odraslih.

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 traži se 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. Jednokratne doze metronidazola, sve do 12 g, prijavljene su u pokušajima samoubojstva i slučajnim predoziranja.

Ti su simptomi bili ograničeni na povraćanje, ataksiju i blagu dezorijentaciju.

Liječenje

Ne postoji specifično liječenje ili protuotrov koji se može primijeniti u slučaju visokog predoziranja metronidazolom. Ako je potrebno, metronidazol se može učinkovito ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, derivati imidazola
ATK oznaka: J01XD01

Mehanizam djelovanja

Sam metronidazol nije učinkovit. To je stabilna tvar koja prodire u mikroorganizme.

U anaerobnim uvjetima od metronidazola s pomoću mikrobne piruvat-feredoksin oksidoreduktaze oksidacijom feredoksina i flavodoksina stvaraju se nitrozo radikali koji djeluju na DNK. Nitrozo radikali stvaraju komplekse s parovima baza DNK te dovode do lomova lanca DNK i posljedično do stanične smrti.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Metronidazol djeluje ovisno o koncentraciji. Djelotvornost metronidazola uglavnom ovisi o omjeru maksimalne koncentracije u serumu (c_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) relevantne za dotične mikroorganizme.

Granične vrijednosti

Za ispitivanje metronidazola koriste se uobičajena razrjeđenja. Utvrđena je sljedeća minimalna inhibitorna koncentracija za razlikovanje osjetljivih od rezistentnih mikroorganizama:

EUCAST-ove (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* *Europska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti*, , verzija 13.1, lipanj 2023.) granične vrijednosti koje dijele osjetljive (S, engl. *susceptible*) od rezistentnih organizama (R) su sljedeće:

Organizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/L	> 0,5 mg/L
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Clostridioidesdifficile</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

¹ Granične vrijednosti temelje se na epidemiološkim kritičnim vrijednostima (ECOFFs; engl. *Epidemiological Cut-Off Values*) koje razlikuju izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću.

Popis osjetljivih i rezistentnih organizama.

Uobičajeno osjetljive vrste
Anaerobi
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. ^o
<i>Bacteroides fragilis</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
Gram-negativni aerobi
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobi

Nasljedno rezistentni organizmi
<i>Svi obligatni aerobi</i>
Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o U trenutku objave ovih tablica nisu bili dostupni najnoviji podaci. Pretpostavlja se osjetljivost iz primarne literature, standardnih referentnih priručnika i preporuka za terapiju.

^Δ Smije se koristiti samo u bolesnika s alergijom na penicilin

Mehanizmi rezistencije na metronidazol

Mehanizmi rezistencije na metronidazola samo su djelomično razjašnjeni. Sojevi bakterije *Bacteroides* otporni na metronidazol posjeduju gene koji kodiraju nitroimidazol reduktaze, a one konvertiraju nitroimidazol u aminoimidazole. Stoga je inhibirano nastajanje antibakterijski učinkovitih nitrozo radikala.

Postoji puna križna rezistencija između metronidazola i drugih derivata nitroimidazola (tinidazol, ornidazol, nimorazol). Prevalencija stečene rezistencije individualnih vrsta može se razlikovati

ovisno o regiji i razdoblju. Stoga, osobito za odgovarajuće liječenje teških infekcija, moraju biti dostupne lokalne informacije o rezistenciji. Ako postoji sumnja o djelotvornosti metronidazola kod situacije lokalne rezistencije, mora se potražiti savjet stručnjaka. Osobito u slučajevima teških infekcija ili neuspjeha liječenja potrebno je učiniti mikrobiološku dijagnozu, uključujući određivanje vrste mikroorganizama i njihove osjetljivosti na metronidazol.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metronidazol se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog puta i peroralna bioraspoloživost iznosi > 90 %. Zbog toga će ista doza u mg dovesti do sličnog izlaganja (AUC) prilikom prijelaza s intravenske na peroralnu primjenu.

Budući da se Metronidazol Noridem 5 mg/ml otopina za infuziju primjenjuje intravenski, bioraspoloživost je 100%.

Distribucija

- Intravenska injekcija 500 mg metronidazola, nakon jednokratne infuzije, dovodi do vršne srednje vrijednosti od 18 µg po ml na kraju infuzije od 20 minuta.
- Ponavljana primjena svakih 8 sati dovodi do identične vršne srednje vrijednosti.
- Unos svakih 12 sati dovodi do vršne srednje vrijednosti od 13 µg po ml.
- Poluvijek u plazmi je 8 do 10 sati.
- Vežanje za bjelančevine plazme je nisko: manje od 10%.
- Difuzija je brza i opsežna u: plućima, bubrezima, jetri, koži, žuči, likvoru, slini, sjemenskoj tekućini, vaginalnim sekretima.

Metronidazol prelazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

Proizvodi dva nekonjugirana metabolita koji pokazuju antibakterijsku aktivnost (10 do 30%). Metronidazol se metabolizira u jetri oksidacijom postraničnih lanaca i stvaranjem glukuronida. Njegovi metaboliti uključuju kiseli proizvod oksidacije, hidroksi derivat i glukuronid. Glavni metabolit u serumu je hidroksilirani metabolit, dok je glavni metabolit u urinu kiseli metabolit. Metabolizam se odvija većinom putem oksidaza mikrosomalnog citokroma P450 u jetri.

Eliminacija

Približno 80% lijeka izlučuje se urinom, s manje od 10% u nepromijenjenom obliku. Male količine izlučuju se jetrom. Poluvijek eliminacije iznosi 8 (6 – 10) sati.

Karakteristike u posebnih grupa bolesnika:

Bubrežna insuficijencija samo neznajno odgađa izlučivanje. Poluvijek eliminacije metronidazola ostaje nepromijenjen uz prisutno zatajenje bubrega, međutim, takvi bolesnici zadržavaju metabolite metronidazola. Trenutno nije poznata klinička značajnost te pojave.

U teškoj bolesti jetre može se očekivati odgođen klirens plazme i produljen poluvijek u serumu (sve do 30 sati).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Nakon ponovljene primjene primijećeni su ataksija i tremor kod pasa i hepatocelularna degeneracija ovisna o dozi kod majmuna tijekom ispitivanja koje je trajalo 12 mjeseci.

Mutageni i tumorogeni potencijal

Metronidazol je bio mutagen kod bakterija nakon nitroredukcije, međutim, nije bio mutagen za stanice sisavaca *in vitro* i *in vivo*. Nadalje, nije uočeno oštećenje DNA u limfocitima bolesnika liječenih metronidazolom.

Postoje dokazi koji sugeriraju tumorogenost metronidazola u miševa i štakora. Povećala se incidencija tumora pluća kod miševa (nakon peroralne primjene 3,1 puta od najviše preporučene doze za ljude metronidazola od 1,500 mg/d), međutim, izgleda da to nije uslijed genotoksičnih mehanizama te nisu primijećene promjene brzina mutacije u različitim organima transgeničnih miševa nakon visokih doza metronidazola.

Reproduktivna toksičnost

Nije uočena teratogenost ni embriotoksičnost kod štakora ili kunića.

Nakon ponovljene primjene tijekom 26 – 80 tjedana na štakorima primijećena je testikularna i prostatična distrofija pri visokim dozama (14,2 do 28,5 puta od najviše preporučene doze za ljude metronidazola od 1,500 mg/d).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.
Upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 do 8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenska bočica izrađena *blow-fill-seal* postupkom od 100 ml dodatno zabrtvljena čepom od oblikovane plastike s gumenom brtvom i prstenom za povlačenje ili plastičnom kapica s ugrađenim elastomerima (dvostruki otvori).

Veličine pakiranja od 10, 20 ili 24 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanje lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Odbacite svu preostalu otopinu. Ne smije se koristiti ako spremnik propušta ili ako otopina nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou 1,
Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cipar

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

HR-H-186066435

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. siječnja 2019. / 26. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.11.2023.