

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

☐ Efloran 500 mg/100 ml otopina za infuziju
metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

100 ml otopine za infuziju (1 staklena bočica) sadrži 500 mg metronidazola.

1 ml otopine za infuziju sadrži 5 mg metronidazola.

Pomoćna supstanca: 12 mmol (276,61) natrija/100 ml.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina za infuziju je bistra, skoro bezbojna do lagano žuta otopina bez vidljivih mehaničkih nečistoća.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Metronidazol je indiciran kod odraslih 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. Doza za *odrasle* je 500 mg svakih 8 sati u sporoj intravenoznoj infuziji ili 400 mg 3 puta na dan oralno. Liječenje traje 7 dana, a po potrebi i ovisno od indikacije može se produžiti.

Profilaksa prije hirurških zahvata na probavnim i polnim organima

Uz indukciju anestezije prije operativnog zahvata *odraslima* dajemo jednokratnu dozu od 500 mg u sporoj intravenoznoj infuziji. Dozu možemo ponoviti još 3 puta. Prijeoperativna profilaksa neka u pravilu ne traje duže od 24 sata.

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

Giardijaza:

Odrasli i adolescenti > 10 godina: 2000 mg jedanput dnevno kroz 3 dana ili 400 mg tri puta dnevno kroz 5 dana ili 500 mg dvaput dnevno kroz 7 do 10 dana

Amebijaza:

Odrasli i adolescenti > 10 years: 400 do 800 mg 3 puta dnevno kroz 5 - 7 dana

Pedijatrijska populacija

Liječenje anaerobnih infekcija

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

Djeca < 8 tjedana starosti: 15 mg/kg kao pojedinačna doza dnevno ili podijeljena na 7,5 mg/kg svakih 12 sati. Kod novorođenčadi u gestacijskoj dobi < 40 tjedana može doći do akumulacije metronidazola tijekom prvog tjedna 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 prije hirurškog zahvata.

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

Urogenitalna trihomonijaza

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

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

Alternativno, izraženo u mg na kg tjelesne težine:

15 - 40 mg/kg/dan podijeljeno u 2 - 3 doze.

Amebijaza

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

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

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

Alternativno, doze se mogu izraziti na tjelesnu težinu

35 do 50 mg/kg dnevno u 3 podijeljene doze kroz 5 do 10 dana, ne prekoračiti 2400 mg/dan

Eradikacija Helicobacter pylori kod pedijatrijskih pacijenata

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

Prije uvođenja terapije je potrebno proučiti službene smjernice.

Starija populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doziranja 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.

Metoda primjene

Infuzijskoj otopini metronidazola ne dodajemo druge ljekovite aktivne supstance. Isto tako ne smijemo je istovremeno davati sa drugim infuzijskim otopinama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na metronidazol ili druge lijekove sa sličnom hemijskom građom (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 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolest jetre

Metronidazol se većinom metabolizira oksidacijom u jetri. Metronidazol oprezno doziramo bolesnicima sa teškim oštećenjem jetrene funkcije 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 te se može primijeniti jednom na dan.

Uz primjenu 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. Zato se kod te populacije metronidazol treba primjenjivati nakon pažljive procjene koristi i rizika te samo ako ne postoji drugi način liječenja. Potrebno je provoditi testove jetrene funkcije neposredno prije početka terapije te tijekom i nakon završetka terapije, 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 tijekom liječenja, primjenu lijeka treba prekinuti.

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

Oštećenje bubrežne funkcije

Poluvrijeme metronidazola ostaje nepromijenjeno u prisustvu bubrežnog zatajenja. Zbog toga nije potrebna redukcija doze. Kod takvih bolesnika dolazi do retencije metabolita metronidazola, za što do sada nije poznat klinički značaj.

Kod bolesnika podvrgnutih hemodijalizi, metronidazol i njegovi metaboliti se učinkovito uklanjaju tijekom 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 sa oštećenjima funkcije koštane moždine, aktivnog ili kroničnog teškog oštećenja perifernog i centralnog nervnog sistema, zbog rizika od neurološkog pogoršanja te starijim bolesnicima.

Upotrebu metronidazola izbjegavamo također kod bolesnika sa porfirijom.

Praćenje

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

Ako je potrebna produljena terapija, ljekar treba imati na umu mogućnost periferne neuropatije ili leukopenije. Oba učinka su obično reverzibilna. Preporučuje se redovito praćenje hematoloških testova, a kod bolesnika treba pratiti nuspojave kao što su periferna ili središnja neuropatija (poput parestezije, ataksije, omaglice, konvulzivnih napadaja).

Režimi doziranja visokim dozama povezani su s prolaznim epileptiformnim napadajima. Opres se preporučuje kod bolesnika s aktivnom bolešću središnjeg živčanog sustava, osim za moždani apsces. Intenzivna ili produljena terapija metronidazolom mora se provoditi u okolnostima brižnog nadzora kliničkih i bioloških učinaka te uz vođenje terapije od strane 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). Do većine prijavljenih slučajeva SJS

došlo je unutar 7 tjedana od početka terapije 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 ne- sisavaca.

Bolesnike treba upozoriti da metronidazol može potamniti urin.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

100 ml (1 staklena bočica) lijeka Eflorana sadržava 12 mmol (276,61 mg) natrija. Bolesnici koji su na dijeti sa kontroliranim unosom natrija, moraju to imati u vidu.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol

Bolesnicima treba preporučiti da ne uzimaju alkoholna pića tijekom liječenja metronidazolom te najmanje 48 sati nakon toga, zbog mogućnosti reakcije (navala crvenila, povraćanje, tahikardija) nalik reakciji na primjenu 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

Retencija litija uočena pomoću povećanih razina litija u plazmi i popraćena dokazom o mogućem oštećenju bubrega, prijavljena je kod bolesnika koji su simultano liječeni litijem i metronidazolom. Primjenom metronidazola mogu biti povećane razine litija u plazmi. Liječenje litijem treba biti reducirano 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 rezultirati povećanom toksičnošću 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

Rizik od porasta razina ciklosporina u serumu. Kad je potrebno istovremeno davanje, neophodno je brižno nadzirati serumski ciklosporin i serumski kreatinin.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Dojilje neka prekinu dojenje za vrijeme liječenja metronidazolom.

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. Kod upotrebe lijeka Eflorana mogu se pojaviti pospanost, omamljenost, smušenost, priviđenja, 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 mašinama.

Ljekar ili 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 rijetko: psihotični poremećaji, uključujući konfuziju i halucinacije
- nepoznato: depresivno raspoloženje

Bolesti nervnog sistema

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

Uz neželjena dejstva u centralnom nervnom sistemu, npr. grčevi, dezorijentiranost, agitiranost, ataksija i slično, bolesnik treba odmah prestati uzimati lijek i posavjetovati se sa ljekarom.

Poremećaji oka

- vrlo rijetko: 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 funkcije sluha/gubitak sluha (uključujući senzoneuralni), 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, alkalne fosfataze), kolestatskog ili miješanog hepatitisa i hepatocelularnog oštećenja jetre, žutica

Slučajevi zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre prijavljeni su kod bolesnika liječenih metronidazolom, većinom kad se primjenjivao u kombinaciji s drugim antibiotskim lijekovima.

Poremećaji kože i supkutanog tkiva

- - vrlo rijetko: erythema multiforme, kožni osip, pustularne erupcije, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, pruritus, navala crvenila,
- - nepoznato: erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, fiksna erupcija na lijek

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i 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.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje 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 se pojavljuju prije svega mučnina, povraćanje te omaglica, a u težim slučajevima i ataksija i lagana dezorijentacija parestezije te grčevi. Nema specifičnog antidota. Terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: derivati imidazola, šifra ATC: J01XD01.

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 bjelancevine 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.

Presistemski 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 i sigurnosti primjene

U toksikološkim istraživanjima na laboratorijskim životinjama ustanovili su malu akutnu toksičnost metronidazola. Nakon peroralnog davanja aktivne supstance, vrijednosti LD₅₀ bile su za miševe 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. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

natrij edetat

natrij hlorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smijemo miješati sa drugim lijekovima ili davati istovremeno sa drugim infuzijskim otopinama.

6.3 Rok upotrebe

5 godina

6.4 Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Staklena bočica, aluminijski zatvarač, gumeni zatvarač: 100 ml otopine za infuziju, 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 primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Krka, tovarna zdravil, d.d, Šmarješka 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 .DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-306/20 od 20.12.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2020