

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Metronidazol Quatalia, 5 mg/mL, rastvor za infuziju
INN: metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za infuziju sadrži 5 mg metronidazola.
100 mL rastvora za infuziju sadrži 500 mg metronidazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora za infuziju sadrži 0,135 mmol (3,11 mg) natrijuma.
100 mL rastvora za infuziju sadrži 13,5 mmol (311 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju
Bistar rastvor, bez mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metronidazol je indikovano kod odraslih i dece u sledećim slučajevima:

1. terapija teških infekcija čiji su izazivači anaerobne bakterije, posebno vrste iz roda *Bacteroides* i anaerobnih streptokoka, itd.
2. prevencija ovih infekcija kod pacijenata kod kojih oralna primena leka nije praktična.

Upotreba metronidazola mora da bude usaglašena sa preporukama za pravilnu upotrebu antimikrobnih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Intravenska primena.

Preporučene doze:

Terapija

| | |
|--------------------------------------|--|
| Odrasli i deca starija od 12 godina | 500 mg (100 mL) na 8 sati |
| Deca uzrasta >8 nedelja do 12 godina | Uobičajena dnevna doza je 20-30 mg/kg/dnevno kao pojedinačna doza ili podeljeno po 7,5 mg/kg telesne mase na svakih 8 sati. Dnevna doza se može povećati do 40 mg/kg, u zavisnosti od težine infekcije. Terapija obično traje 7 dana. |
| Deca uzrasta <8 nedelja | 15 mg/kg kao pojedinačna dnevna doza ili podeljeno na 7,5 mg/kg telesne mase na svakih 12 sati. Kod novorođenčadi gestacione starosti <40 nedelja, može doći do akumulacije metronidazola tokom prve nedelje života. Zbog toga se kod njih |

| | |
|--|--|
| | nakon par dana terapije preporučuje praćenje koncentracije metronidazola u serumu. |
|--|--|

Profilaksa postoperativnih infekcija prouzrokovanih anaerobnim bakterijama

| | |
|-------------------------------------|---|
| Odrasli i deca starija od 12 godina | 500 mg (100 mL) neposredno pre, za vreme ili posle hirurške intervencije, a zatim na 8 sati |
|-------------------------------------|---|

| | |
|-------------------------|---|
| Deca mlađa od 12 godina | 20-30 mg/kg telesne mase kao pojedinačna doza 1 do 2 sata pre hirurške intervencije |
|-------------------------|---|

| | |
|--|--|
| Novorođenčad gestacione starosti <40 nedelja | 10 mg/kg telesne mase kao pojedinačna doza pre operacije |
|--|--|

Eradikacija *Helicobacter pylori* kod pedijatrijskih pacijenata

Kao deo kombinovane terapije primenjuje se doza od 20 mg/kg/dnevno, ne više od 500 mg dva puta dnevno, u trajanju od 7 do 14 dana. Pre uvođenja terapije uzeti u obzir preporuke terapijskih vodiča.

Infuzija se primenjuje brzinom od 5 mL/min u terapijske svrhe. Intravenski način primene treba prekinuti čim je to moguće i zameniti ga oralnim načinom primene (kod odraslih 400 mg 2 puta na dan, kod dece 7,5 mg/kg telesne mase u terapijske svrhe, odnosno 3,7 do 7,5 mg/kg telesne mase u svrhu prevencije).

Kod dece čija je telesna masa manja od uobičajene za uzrast, ili za odojčad lakšu od 10 kg, dozu metronidazola treba smanjiti proporcionalno.

Metronidazol se uklanja tokom hemodijalize i treba ga primeniti po završetku ove procedure.

Starije osobe: potreban je oprez, posebno prilikom primene većih doza. Nema dostupnih podataka o potrebi promene doze leka.

Rastvor se može primenjivati, ukoliko je neophodno, u fiziološkom rastvoru, rastvoru dekstroza/fiziološki rastvor, 5% dekstrozi ili injekcionom rastvoru kalijum hlorida (20 mmol ili 40 mmol).

4.3. Kontraindikacije

Metronidazol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oblicima akutnog ili hroničnog oboljenja perifernog i centralnog nervnog sistema zbog rizika od pogoršanja neuroloških simptoma. Preosetljivost na metronidazol, druge derivate nitroimidazola ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka.navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potrebno je pažljivo proceniti opravdanost dugotrajne primene metronidazola.

Ukoliko je dugotrajna terapija potrebna, lekar treba da ima u vidu mogućnost nastanka periferne neuropatije ili leukopenije. Oba efekta su obično reverzibilna. Visoko dozni režimi mogu biti povezani sa prolaznim epileptičnim napadima. Metronidazol treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem centralnog nervnog sistema (izuzev apscesa mozga).

Metronidazol i njegov metabolit su se pokazali kao mutageni u pojedinim testovima na ćelijama ali ne ćelijama sisara.

Intenzivna ili produžena terapija metronidazolom treba da se sprovodi samo pod uslovima pažljivog praćenja kliničkih i bioloških efekata leka, kao i pod nadzorom lekara specijaliste.

Metronidazol se uklanja tokom hemodijalize i treba ga primenjivati po završetku ove procedure.

Metronidazol se uglavnom metaboliše oksidacijom u jetri. Značajan poremećaj klirensa metronidazola se može javiti u prisustvu uznapredovale insuficijencije jetre. Odnos koristi i rizika od upotrebe metronidazola u terapiji trihomonijaze kod ovakvih pacijenata treba pažljivo proceniti.

Lek Metronidazol Quatalia treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa hepatičnom encefalopatijom.

Prilikom primene metronidazola prijavljeni su slučajevi teškog oblika buloznih kožnih reakcija, ponekad i sa fatalnim ishodom, kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ili akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.8). Većina prijavljenih slučajeva SJS ispoljila se u prvih 7 nedelja od početka terapije metronidazolom. Pacijente treba upozoriti na simptome i znake ovih reakcija i pažljivo ih nadzirati za slučaj pojave promena na koži. Ukoliko se pojave simptomi SJS, TEN ili AGEP (npr. simptomi slični gripu, progresivni osip na koži često sa blisterima i oštećenjem sluzokože), treba odmah prekinuti primenu leka (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba upozoriti da metronidazol može da dovede do pojave tamne prebojenosti urina (zbog prisustva metabolita metronidazola).

Pacijente treba savetovati da ne uzimaju alkohol za vreme terapije metronidazolom i najmanje 48 sati po prestanku terapije (videti odeljak 4.5).

Pri upotrebi lekova koji sadrže metronidazol za sistemsku primenu prijavljeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/ akutne insuficijencije jetre, uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom, sa brzim razvojem simptoma nakon uvođenja leka kod pacijenata sa *Cockayne* sindromom. Kod ovih pacijenata lek se sme koristiti tek nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i samo ukoliko nije moguća terapija drugim lekovima. Laboratorijski testovi funkcije jetre moraju se sprovoditi pre, za vreme i nakon prestanka terapije sve do povratka jetre na normalnu funkciju ili na početne vrednosti. Ukoliko dođe do izraženog pogoršanja vrednosti testova funkcije jetre tokom terapije, neophodno je prekinuti primenu leka.

Pacijente sa *Cockayne* sindromom potrebno je savetovati da odmah prijave svaki simptom koji bi mogao ukazati na moguće oštećenje funkcije jetre svom lekaru i da u tom slučaju prekinu primenu leka.

Ovaj lek sadrži 13,5 mmol (311 mg) natrijuma u 100 mL rastvora za infuziju. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe leka kod pacijenata koji su na dijetetskom režimu sa ograničenim unosom soli.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U slučaju istovremene primene metronidazola sa oralnim antikoagulantima pojačava se antikoagulantno dejstvo što samim tim povećava rizik od hemoragije kao posledica smanjenog katabolizma antikoagulanasa u jetri. U slučaju istovremene primene treba češće pratiti protrombinsko vreme i prilagoditi antikoagulantnu terapiju tokom terapije metronidazolom.

Lek Metronidazol Quatalia, rastvor za infuziju se ni u kom slučaju ne sme mešati i primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim supstancama, osim sa sledećim supstancama: amikacin-sulfat, ampicilin-natrijum, karbenicilin-natrijum, cefazolin-natrijum, cefotaksim-natrijum, cefuroksim-natrijum, cefalotin-natrijum, hloramfenikolnatrijum-sukcinat, klindamicin-fosfat, gentamicin-sulfat, hidrokortizonnatrijum-sukcinat, latamoksefedinatrijum, netilmicin-sulfat i tobramicin-sulfat. Ampicilin-natrijum, cefalotin-natrijum i hidrokortizonnatrijum-sukcinat treba pažljivo dodavati leku Metronidazol Quatalia rastvoru za infuziju. Sledeći rastvori su inkompatibilni sa lekom Metronidazol Quatalia rastvorom za infuziju: cefamandol-nafat, cefoksitin-natrijum, 10% dekstroza, rastvor za injekciju natrijum-laktata i penicilin G-kalijum.

Pacijente treba savetovati da ne uzimaju alkohol (ili lekove koji sadrže alkohol) za vreme terapije metronidazolom i najmanje 48 sati po prestanku terapije zbog mogućnosti nastanka reakcije slične disulfiramskoj (engl. *antabuse effect*) (naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, povraćanje, tahikardija).

Disulfiram: Zabeležene su psihotične reakcije kod pacijenata koji su istovremeno uzimali metronidazol i disulfiram.

Retencija litijuma, koja se uočava preko povećanih vrednosti litijuma u plazmi, udružena sa mogućim oštećenjem bubrega, prijavljena je kod pacijenata na istovremenoj terapiji litijumom i metronidazolom. Moguće je da metronidazol dovodi do povećanja vrednosti litijuma u plazmi. Terapiju litijumom treba postepeno smanjiti ili ukinuti pre uvođenja metronidazola. Koncentracije litijuma, kreatinina i elektrolita u plazmi treba pratiti kod pacijenata koji su na terapiji litijumom dok primaju metronidazol.

Fenitoin ili fenobarbital: Pri istovremenoj primeni sa fenitoinom ili fenobarbitalom dolazi do pojačane eliminacije metronidazola, koja dovodi do smanjenja njegove koncentracije u plazmi. Sličan efekat se može javiti i sa drugim lekovima koji indukuju mikrozomne enzime jetre.

Ciklosporin: Pri istovremenoj primeni sa ciklosporinom postoji rizik od povećanja koncentracije ciklosporina u serumu. Koncentracije ciklosporina i kreatinina u serumu treba pažljivo pratiti kada je neophodna istovremena primena.

5-fluorouracil: Pri istovremenoj primeni sa 5-fluorouracilom, dolazi do smanjenja klirensa 5-fluorouracila i povećanja njegove toksičnosti.

Busulfan: Koncentracije busulfana u plazmi mogu biti povećane pod uticajem metronidazola, što može dovesti do teških toksičnih reakcija izazvanih busulfanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Metronidazol Quatalia se može primenjivati tokom trudnoće i laktacije samo nakon pažljive procene i jedino ukoliko lekar to smatra neophodnim. Nepoznat je njegov efekat na organogenezu fetusa. Ukoliko se lek ipak primenjuje, treba izbegavati primenu velikih doza.

Lek prolazi kroz placentu i izlučuje se u mleko u koncentracijama jednakim onim u serumu.

Izbegavati nepotrebno izlaganje leku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave stanja konfuzije, vrtoglavice halucinacija, konvulzija ili poremećaja vida (videti odeljak 4.8) i savetovati da u slučaju pojave ovih simptoma ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod dece je ista kao i kod odraslih osoba.

Gastrointestinalni poremećaji:

- epigastrični bol, mučnina, povraćanje, malaksalost-osećaj slabosti, dijareja,
- zapaljenje oralne sluzokože, poremećaj čula ukusa, suva usta, anoreksija,
- reverzibilni slučajevi pankreatitisa,
- prebojenost jezika/obložen jezik.

Poremećaji imunskog sistema:

- angioedem, anafilaktički šok

Poremećaji nervnog sistema:

- periferna senzorna neuropatija, parestezija,
- glavobolja, konvulzije, vrtoglavica,
- prijavljeni su encefalopatija (npr. konfuzija) i subakutni cerebelarni sindrom (ataksija, dizartrija, poremećaj hoda, nistagmus i tremor) koji se povlače po prestanku terapije,
- aseptični meningitis.

Psihijatrijski poremećaji:

- psihotični poremećaji, uključujući konfuziju i halucinacije,
- depresivno raspoloženje.

Poremećaji oka:

- prolazni poremećaji vida kao što su diplopija, miopija, zamućen vid, smanjenje oštine vida, poremećaj percepcije boja,
- optička neuropatija/neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

- oštećenje/gubitak sluha (uključujući senzorneuralno oštećenje),
- tinitus

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

- prijavljeni su slučajevi agranulocitoze, neutropenije i trombocitopenije.

Hepatobilijarni poremećaji:

- prijavljeni su slučajevi povećanih vrednosti funkcionalnih testova jetre (AST, ALT , alkalna fosfataza), holestatski ili mešoviti hepatitis i hepatocelularno oštećenje jetre, ponekad sa žuticom,
- prijavljeni su slučajevi insuficijencije jetre, koji su ponekad zahtevali transplantaciju jetre kod pacijenata lečenih metronidazolom uglavnom u kombinaciji sa drugim antibioticima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- osip, svrab (pruritus), naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, urtikarija,
- pustularne erupcije, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza
- alergijska reakcija na koži koja se javlja na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (engl. *fixed drug eruption*),
- *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

- povišena telesna temperatura.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena pojedinačne oralne doze do 12 g metronidazola je zabeležena kod pokušaja suicida i slučajnog predoziranja. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, pojavu ataksije i blagu dezorijentaciju. Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja metronidazolom. U slučaju sumnje na masivno predoziranje, treba primeniti simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; derivati imidazola

ATC šifra: J01XD01

Metronidazol deluje na protozoe i bakterije, uključujući aktivnost protiv anaerobnih bakterija i *Entamoeba histolytica*, itd.

5.2. Farmakokinetički podaci

Derivati nitroimidazola se dobro resorbuju i distribuiraju u organizmu. Metabolišu se putem acidne oksidacije, hidroksilacije i glukuronidacije i eliminišu putem urina i fecesa, sa poluvremenom eliminacije od oko 8 sati. Metronidazol se izlučuje u mleko, ali količina leka koju odojče ovim putem dobija, u slučaju kada majka prima uobičajenu terapijsku dozu leka je značajno manja od terapijskih doza za odojče.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal metronidazola je pokazan kod miševa i pacova. Ipak, slične studije kod hrčaka su dale negativan rezultat i epidemiološke studije kod ljudi nisu pokazale povećan karcinogeni potencijal kod ljudi. Pokazano je da metronidazol deluje mutageno kod bakterija *in vitro*.

U sprovedenim studijama na ćelijama sisara *in vitro*, ali i u *in vivo* studijama na glodarima ili kod ljudi, nije bilo dovoljno dokaza o mutagenom efektu metronidazola.

Zbog toga je neophodno pažljivo proceniti potrebu za dugotrajnom primenom leka metronidazola (videti odeljak 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat;
Dinatrijum-fosfat, dodekahidrat;
Natrijum-hlorid;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 4.2 *Doziranje i način primene*.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Lek treba upotrebiti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena boca (staklo tip II) koja sadrži 100 mL rastvora za infuziju sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i Al-PP *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih boca od po 100 mL rastvora za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Nakon primene preostalu količinu odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

QUATALIA D.O.O.
Reljina 4/3, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-01771-14-001

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01171-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.10.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.