

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Orvagil® 400 mg film tablete

INN: metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg metronidazola
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, svetlosmeđe boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metronidazol je indikovano u profilaksi i terapiji infekcija čiji su, utvrđeni ili suspektni izazivači, anaerobne bakterije.

Efikasan je protiv širokog spektra patogenih mikroorganizama, a posebno bakterija iz sledećih rodova: *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, anaerobne koke, kao i *Gardnerella vaginalis*.

Takođe deluje i na protozoe: *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium coli*.

Metronidazol je indikovano kod odraslih i dece u sledećim slučajevima:

- prevencija postoperativnih infekcija, koje su izazvane anaerobnim bakterijama, posebno vrste iz roda *Bacteroides* i anaerobnih streptokoka;
- terapija septikemije, bakterijemije, peritonitisa, apscesa mozga, nekrotizirajuće pneumonije, osteomijelitisa, puerperalne sepse, pelvičnog apscesa, pelvičnog celulitisa i postoperativnih infekcija rana iz kojih su izolovane patogene anaerobne bakterije;
- urogenitalna trihomonijaza kod žena (trihomonasni vaginitis) i muškaraca;
- bakterijska vaginoza (takođe poznata kao nespecifični vaginitis, anaerobna vaginoza ili *Gardnerella vaginitis*);
- sve forme amebijaze (intestinalna i ekstraintestinalna forma, kao i amebijaza bez simptoma, cistonoše);
- đardijaza;
- akutni ulcerozni gingivitis;
- anaerobima izazvane ulceracije na donjim ekstremitetima i dekubitalne rane;
- akutne dentalne infekcije (akutni perikoronitis i akutne apikalne infekcije).

Pri upotrebi metronidazola moraju se uzeti u obzir nacionalne i međunarodne preporuke za pravilnu upotrebu antimikrobnih agenasa.

4.2. Doziranje i način primene

Oralna upotreba.

Lek treba progutati sa vodom (ne žvakati). Preporučuje se uzimanje tableta uz jelo ili posle jela.

Profilaksa anaerobnih infekcija: lek se pre svega koristi u sklopu abdominalne (posebno kolorektalne) hirurgije i prilikom hirurških intervencija u ginekologiji.

Odrasli: 400 mg na 8 sati u toku 24 sata neposredno pre operacije, a zatim postoperativno, intravenski ili rektalno sve dok se pacijent ne osposobi za uzimanje tableta.

Deca uzrasta do 12 godina: 20-30 mg/kg kao pojedinačna doza 1-2 sata pre operativnog zahvata.

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

Anaerobne infekcije: trajanje terapije je obično 7 dana, ali sve zavisi od procene ozbiljnosti stanja pacijenta na osnovu kliničkog i bakteriološkog nalaza.

Terapija potvrđenih anaerobnih infekcija

Odrasli: 800 mg u prvoj dozi, a zatim 400 mg na 8 sati.

Deca:

Deca uzrasta od 8 nedelja (od 2 meseca) do 12 godina: uobičajeno se primenjuje 20-30 mg/kg dnevno kao pojedinačna doza ili podeljeno na 7,5 mg/kg svakih 8 sati. Dnevna doza može biti povećana do 40 mg/kg, što zavisi od težine infekcije. Trajanje terapije je obično 7 dana.

Deca uzrasta < 8 nedelja (do 2 meseca): uobičajeno se primenjuje 15 mg/kg kao pojedinačna doza ili podeljeno na 7,5 mg/kg svakih 12 sati.

Kod novorođenčadi gestacione starosti < 40 nedelja može doći do nagomilavanja metronidazola tokom prve nedelje života, te se stoga preporučuje praćenje koncentracije leka u serumu nakon nekoliko dana terapije.

Infekcije protozoama i druge infekcije

Doziranje metronidazola					
	Trajanje terapije	Odrasli i deca starija od 10 godina	Deca		
			7 - 10 godina	3 - 7 godina	1 - 3 godine
Urogenitalna trihomonijaza Ukoliko postoji verovatnoća pojave reinfekcije kod odraslih osoba, istovremeno treba lečiti i seksualnog partnera	7 dana ili 5-7 dana	2 000 mg kao pojedinačna doza ili 200 mg 3x/dan ili 400 mg 2x/dan	40 mg/kg kao pojedinačna oralna doza ili 15-30 mg/kg/dan podeljeno u 2-3 doze, ali tako da ne prelazi 2 000 mg/dozi		
Bakterijska vaginoza	5-7 dana ili	400 mg 2x/dan			
	1 dan	2 000 mg kao pojedinačna doza			
Amebijaza					

(a) Invazivno intestinalno oboljenje kod osetljivih osoba	5 dana	800 mg 3x/dan	400 mg 3x/dan	200 mg 4x/dan	200 mg 3x/dan
(b) Intestinalno oboljenje kod manje osetljivih osoba i hronični amebni hepatitis	5-10 dana	400 mg 3x/dan	200 mg 3x/dan	100 mg 4x/dan	100 mg 3x/dan
(c) Amebni apsces jetre i druge ekstraintestinalne forme amebijaze	5 dana	400 mg 3x/dan	200 mg 3x/dan	100 mg 4x/dan	100 mg 3x/dan
(d) Amebijaza bez simptoma, cistonoše	5-10 dana	400-800 mg 3x/dan	200-400 mg 3x/dan	100-200 mg 4x/dan	100-200 mg 3x/dan
	Doza se može izraziti i u mg/kg telesne mase: 35-50 mg/kg/dan - podeljeno u 3 doze tokom 5-10 dana, ali tako da ne prelazi 2400 mg/dan				
Đardijaza	3 dana	2000 mg jednom dnevno ili			
	5 dana	400 mg 3x/dan ili	1000 mg jednom dnevno	600-800 mg jednom dnevno	500 mg jednom dnevno
	7-10 dana	500 mg 2x/dan			
	Doza se može izraziti i u mg/kg telesne mase: 15-40 mg/kg/dan - podeljeno u 2-3 doze				
	Trajanje terapije	Odrasli i deca starija od 10 godina	Deca		
			7 - 10 godina	3 - 7 godina	1 - 3 godine
Akutni ulcerozni gingivitis	3 dana	200 mg 3x/dan	100 mg 3x/dan	100 mg 2x/dan	50 mg 3x/dan
Akutne dentalne infekcije	3-7 dana	200 mg 3x/dan			
Ulceracije na nogama i dekubitalne rane	7 dana	400 mg 3x/dan			
*Deca i odojčad telesne mase <10 kg treba da dobijaju proporcionalno niže doze leka.					
*Starije osobe dobro podnose metronidazol ali farmakokinetičke studije su pokazale da treba biti oprezan kod primene visokih doza leka u ovoj starosnoj grupi.					

*** Eradikacija *Helicobacter pylori* kod pedijatrijskih pacijenata**

Kao deo kombinovane terapije, metronidazol se primenjuje u dozi od 20 mg/kg/dan, ali tako da ne prelazi 500 mg 2x/dan tokom 7-14 dana. Svakako, pri započinjanju terapije treba se pridržavati zvaničnih vodiča i protokola.

S obzirom na to da se precizno doziranje kod dece i novorođenčadi ne može postići ovim farmaceutskim oblikom i jačinom leka (250 mg ili 400 mg), potrebno je koristiti dostupan lek odgovarajuće jačine i farmaceutskog oblika.

Oštećenje funkcije bubrega:

Poluvreme eliminacije metronidazola ostaje nepromenjeno kod insuficijencije bubrega. U tom slučaju nije neophodna redukcija doze metronidazola. Međutim, kod ovih pacijenata dolazi do zadržavanja metabolita metronidazola. Klinički značaj ove pojave za sada nije poznat.

Kod pacijenata na hemodijalizi metronidazol i njegovi metaboliti se efikasno uklanjaju za vreme dijalize koja traje 8 sati. Metronidazol, zbog toga, treba ponovo primeniti odmah posle dijalize.

Nije neophodno modifikovati dozu leka Orvagil kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji su na intermitentnoj peritonealnoj dijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre:

Metronidazol se uglavnom metaboliše oksidacijom u jetri. Znatno poremećaj klirensa metronidazola se može javiti kod uznapredovale insuficijencije jetre. Značajna akumulacija se može javiti u osoba sa hepatičkom encefalopatijom i posledične visoke koncentracije metronidazola u plazmi mogu uticati na simptome encefalopatije. Lek iz tog razloga treba primeniti oprezno kod pacijenata sa hepatičkom encefalopatijom. Dnevnu dozu treba redukovati na jednu trećinu i primeniti je jednom dnevno.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na metronidazol, druge derivate nitroimidazola ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Postoji mogućnost da posle eradikacije *Trichomonas vaginalis*-a, može perzistirati gonokokna infekcija.

Pacijente treba upozoriti na mogućnost tamne prebojenosti urina.

Za informacije o bubrežnoj i hepatičkoj insuficijenciji videti odeljak 4.2.

Zbog nedostatka dovoljno podataka o mutagenom riziku kod ljudi (videti odeljak 5.3) treba pažljivo razmotriti upotrebu leka u vremenskom periodu dužem nego što je obično potrebno.

Neuropatija (centralna i periferna)

Preporučuje se redovno kliničko i laboratorijsko praćenje (naročito broj leukocita) ukoliko je neophodno primenjivati Orvagil duže od 10 dana. Može doći do neželjenih reakcija u vidu periferne i centralne neuropatije sa pojavom parestezije, ataksije, ošamućenosti, vrtoglavice, konvulzija.

Oprez je potreban kod pacijenata sa akutnim i hroničnim teškim oblicima bolesti perifernog i centralnog nervnog sistema jer postoji rizik od pogoršanja neuroloških simptoma.

Cockayne sindrom

Pri primeni sistemskog metronidazola 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. Testovi funkcije jetre moraju se sprovesti pre, za vreme i nakon prestanka terapije sve do povratka na normalnu funkciju tj. na početne

vrednosti. Ukoliko tokom lečenja dođe do izraženog pogoršanja vrednosti ovih testova, neophodno je prekinuti primenu leka.

Pacijente sa Cockayne sindromom potrebno je savetovati da odmah prijave svaki simptom koji bi mogao ukazati na oštećenje funkcije jetre i da u tom slučaju prekinu primenu leka (videti odeljak 4.8).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija, uključujući *Stevens Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), povezanih sa primenom metronidazola. U slučaju prisustva simptoma SJS, TEN i AGEP lečenje metronidazolom treba odmah prekinuti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pacijente treba savetovati da ne uzimaju alkohol za vreme terapije metronidazolom i najmanje 48 sati po prestanku terapije zbog mogućnosti nastanka disulfiramske reakcije. Zabeležene su psihotične reakcije kod pacijenata koji su istovremeno koristili metronidazol i disulfiram.

Pojačano dejstvo antikoagulantne terapije je zabeleženo u slučaju istovremene primene metronidazola sa oralnim antikoagulansima tipa varfarina. U tim slučajevima može biti neophodna redukcija doze antikoagulanasa. Treba kontrolisati protrombinsko vreme. Nisu zabeležene interakcije leka sa heparinom.

Kod pacijenata na istovremenoj terapiji litijumom i metronidazolom, prijavljeni su slučajevi retencije litijuma koja je praćena mogućim oštećenjem bubrega. Terapiju litijumom treba postepeno smanjiti ili ukinuti pre uvođenja metronidazola. Koncentracije litijuma, kreatinina i elektrolita u plazmi treba pratiti kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji litijumom i metronidazolom.

Pacijenti koji dobijaju fenobarbiton ili fenitoin metabolišu metronidazol brže nego što je uobičajeno, čime se poluvreme eliminacije skraćuje na oko 3 sata.

Metronidazol smanjuje klirens 5 fluorouracila i time povećava njegovu toksičnost.

Pacijenti koji su na terapiji ciklosporinom i metronidazolom su u riziku od povećanja koncentracije ciklosporina u serumu. Koncentracije ciklosporina i kreatinina treba pažljivo pratiti kada je neophodno primenjivati oba leka.

Metronidazol povećava koncentraciju busulfana u plazmi, što može dovesti do teških toksičnih reakcija izazvanih busulfanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene metronidazola u toku trudnoće ali se on široko primenjuje tokom dugog niza godina bez posledica. Ipak, lek Orvagil, kao i druge lekove ne treba davati za vreme trudnoće i laktacije, osim ukoliko ga lekar ne smatra neophodnim. U tom slučaju se ne preporučuje kratkotrajna primena leka u visokim dozama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek može uticati na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na mogućnost pospanosti, ošamućenosti, vrtoglavice, konfuzije, halucinacije, konvulzije ili prolaznih poremećaja vida i posavetovati ih da ne upravljaju vozilom niti da rukuju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva na metronidazol iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja su kategorisana po sistemima organa i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija na terapiju metronidazolom je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nije poznato (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Ozbiljni neželjeni efekti se retko javljaju u toku preporučenih terapijskih režima. Kliničari koji primenjuju kontinuiranu terapiju u lečenju hroničnih stanja, i to u periodu dužem od preporučenog, treba da procene moguću terapijsku korist u odnosu na rizik od periferne neuropatije.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Veoma retko: agranulocitoza, neutropenija, trombocitopenija i pancitopenija.

Nepoznato: leukopenija.

Poremećaji imunskog sistema:

Retko: anafilaksa.

Nepoznato: angioedem, urtikarija, groznica.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Nepoznato: anoreksija.

Psihijatrijski poremećaji:

Veoma retko: psihotični poremećaji, uključujući konfuziju i halucinacije.

Nepoznato: depresivno raspoloženje.

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma retko:

- encefalopatija (konfuzija, groznica, vrtoglavica, glavobolja, halucinacija, paraliza, osetljivost na svetlost, poremećaj vida i pokreta, ukočen vrat) i subakutni cerebelarni sindrom (ataksija, dizartrija, oslabljen hod, nistagmus i tremor). Ove neželjene reakcije obično nestaju nakon prekida terapije.
- pospanost, vrtoglavica, konvulzije, glavobolja.

Nepoznato:

- za vreme intenzivne i/ili produžene terapije metronidazolom zabeleženo je nekoliko slučajeva periferne senzorne neuropatije ili prolaznih epileptiformnih napada. U najvećem broju slučajeva neuropatija je nestala posle prekida terapije ili smanjenja doze.
- aseptički meningitis
- vrtoglavica

Poremećaji oka:

Veoma retko: prolazni poremećaji vida kao što su diplopija i miopija, koja je u većini slučajeva prolazna nakon prestanka terapije.

Nepoznato: optička neuropatija/neuritis

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: oštećenje/gubitak sluha (uključujući sensorineuralno oštećenje), tinitus

Gastrointestinalni poremećaji:

Nepoznato: poremećaj ukusa, zapaljenje oralne sluzokože, obložen jezik, mučnina, povraćanje, gastrointestinalni poremećaji kao što su bol u epigastrijumu i dijareja.

Hepatobilijarni poremećaji:

Veoma retko:

- povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre (AST, ALT, alkalna fosfataza), holestatski ili mešoviti hepatitis i hepatocelularno oštećenje, žutica i pankreatitis. Sve ove promene su reverzibilne i povlače se po prestanku uzimanja leka.
- Zabeleženi su slučajevi insuficijencije jetre koji su zahtevali transplantaciju, kod pacijenata koji su primenjivali metronidazol u kombinaciji sa drugim antibioticima.

Pri primeni sistemskog metronidazola 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 (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Veoma retko: kožni raš, pustularne erupcije, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), pruritus, crvenilo kože.

Nepoznato: multififormni eritem (*erythema multiforme*), *Stevens-Johnson* sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), fiksna erupcija izazvana lekom

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Veoma retko: mijalgija, artralgija.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Veoma retko: tamna prebojenost mokraće (zbog prisustva metabolita metronidazola).

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

Pokušaji suicida i slučajna predoziranja su zabeležena kod primene pojedinačne oralne doze do 12 g metronidazola. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, pojavu ataksije i blagu dezorijentaciju. Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja metronidazolom, te se stoga primenjuje simptomatska i suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ANTIPROTOZOICI

Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; Derivati imidazola

ATC šifra: P01AB01

Metronidazol je efikasan protiv širokog spektra mikroorganizama. Pored dejstva na anaerobne bakterije, efikasno deluje i na protozoe (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Metronidazol se brzo i skoro kompletno resorbuje posle peroralne primene; najviša koncentracija u plazmi se postiže nakon 20 minuta do 3 sata.

Poluvreme eliminacije metronidazola je $8,5 \pm 2,9$ časa. Lek se može primeniti kod hronične bubrežne insuficijencije; brzo se eliminiše iz plazme hemodijalizom. Metronidazol se izlučuje u majčino mleko, ali količina leka koju odojče ovim putem dobija, u slučaju kada majka uzima uobičajenu terapijsku dozu leka, je značajno manja od terapijskih doza za dati uzrast.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal metronidazola je dokazan kod miševa i pacova ali ne i kod hrčaka, nakon dugotrajne oralne primene. U toku epidemioloških studija nije primećen povećan karcinogeni potencijal metronidazola 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 štetnom efektu metronidazola; u pojedinim studijama je pokazana mutagenost, dok u drugim studijama nije bio dokazan mutageni efekat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Kalcijum-fosfat;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni;
Povidon K-30;
Makrogol 400;
Natrijum-skrobglikolat;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Hipromeloza E-5;
Makrogol 6000;
Talk;
Titan-dioksid;
Gvožđe (III)-oksid, žuti;
Gvožđe (III)-oksid, crveni.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC-ALU/PVC blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (20 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

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

Datum prve dozvole: 28.04.1992. godine

Datum poslednje obnove dozvole:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2023