

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Metronidazole-Darnytsia, rastvor za infuziju 5 mg/ml
metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za infuziju sadrži 5 mg metronidazola.

Pomoćne supstance:

Natrijum hlorid, dinatrij fosfat

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Proziran, bezbojan ili blago žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metronidazole-Darnytsia se koristi kod odraslih i djece za sljedeće indikacije:

U tretmanu teških infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama, posebno sojevima *Bacteroides*, anaerobnim *Streptococci* itd, i za profilaksu takvih infekcija, kod pacijenata kod kojih oralna primjena nije praktična.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične preporuke vezane za pravilnu upotrebu antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene: intravenski

Preporučene doze:

Liječenje

Odrasli i djeca preko 12 godina	500 mg (100 ml) svakih 8 sati
Djeca starija od 8 sedmica do 12 godina	Uobičajna dnevna doza je 20 do 30 mg/kg/dnevno kao pojedinačna doza ili podijeljena na 7.5 mg/kg svakih 8 sati. Dnevna doza se može povećati do 40 mg/kg, zavisno od težine infekcije. Liječenje uobičajno traje 7 dana.
Djeca mlađa od 8 sedmica	15 mg/kg kao pojedinačna doza ili podijeljena na 7.5 mg/kg svakih 12 sati. Kod novorođenčadi gestacijske dobi <40 sedmica, akumulacija metronidazola se može javiti tokom prve sedmice života, te je s obzirom na to poželjno da se koncentracije metronidazola u serumu prate nekoliko dana nakon terapije.

Prevenција

Profilaksa postoperativnih infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama:

Odrasli i djeca preko 12 godina	500 mg (100 ml) neposredno prije, tokom ili nakon operacije ponovljeno svakih 8 sati nakon prve primjene.
Djeca mlađa od 12 godina	20 do 30 mg/kg kao pojedinačna doza koja se daje 1 do 2 sata prije operacije
Novorođenčadi gestacijske dobi <40 sedmica	10 mg/kg tjelesne težine kao pojedinačna doza prije operacije

Eradikacija Helicobacter pylori kod pedijatrijskih pacijenata:

Kao dio kombinovane terapije, 20 mg/kg dnevno i ne više od 500 mg dva puta dnevno tokom 7-14 dana. Prije započinjanja terapije potrebno je uzeti u obzir zvanične smjernice.

Kod liječenja bi brzina infuzije trebala biti 5 ml po minuti. Intravenska primjena bi se trebala prekinuti čim je moguća zamjenska ili oralna terapija, (kod odraslih 400 mg dva puta dnevno, kod djece 7,5 mg/kg za liječenje i 3,7 do 7,5 mg/kg za prevenciju).

Kod djece čija je tjelesna težina ispod tjelesne težine uobičajene za njihovu dob, i za dojenčad tjelesne težine ispod 10 kg, potrebno je proporcionalno smanjiti dozu metronidazola.

Metronidazol se uklanja hemodijalizom i potrebno ga je primijeniti nakon završetka postupka.

Starije osobe:

Potreban je oprez naročito pri visokim dozama. Nisu dostupni podaci za prilagođavanje doze.

Ako je potrebno, preparat se može razblažiti primjenom samo onih rastvora koji su navedeni u literaturi proizvođača. To uključuje fiziološki rastvor i rastvor 5% glukoze.

4.3 Kontraindikacije

Metronidazol je potrebno koristiti sa oprezom u slučaju aktivnih ili hroničnih težih bolesti perifernog i centralnog nervnog sistema zbog rizika od neurološkog pogoršanja.

Kontraindiciran je kod pacijenata sa preosjetljivošću na aktivnu supstancu metronidazol.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena Metronidazole-Darnytsia tokom dužeg perioda za produženo liječenje mora biti pažljivo razmotrena. Ako je produžena terapija neophodna, ljekar bi trebao imati na umu mogućnost pojave perifernu neuropatije ili leukopenije. Obe spomenute pojave su reverzibilne. Preporuka je da se obavljaju redovni hematološki testovi i da se pacijenti prate prate zbog pojave neželjenih efekata kao što su periferna ili centralna neuropatija (parestezija, ataksija, ošamućenost, vrtoglavica, konvulzivni napadi) (vidjeti dio 4.8).

Tretmani sa visokim dozama su povezani sa prolaznim epileptiformnim napadima. Potreban je oprez kod pacijenata koji boluju od aktivnih bolesti centralnog nervnog sistema izuzev moždanog apscesa.

Metronidazol i njegovi metaboliti su se pokazali mutageni u nekim testovima sa ćelijama životinja koje ne spadaju u grupu sisara.

Intenzivna ili produžena terapija metronidazolom se može izvršiti samo pod uslovima strogog praćenja kliničkih i bioloških efekata i prema uputama specijaliste.

Metronidazol se uklanja hemodijalizom i potrebno ga je primijeniti nakon završetka postupka.

Metronidazol se najvećim dijelom metabolizira hepatickom oksidacijom. Značajno smanjenje klirensa metronidazola se može javiti u slučaju uznapredovale insuficijencije jetre. Procjena koristi/rizik kod takvih pacijenata, u liječenju trihomonijaze, se treba pažljivo razmotriti.

Metronidazole-Darnytsia se mora davati sa oprezom kod pacijenata sa hepatickom encefalopatijom

Prijavljeni su slučajevi, tokom primjene metronidazola, teških buloznih kožnih reakcija, kao što su Steven-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ili akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Najveći dio slučajeva pojave Steven-Johnsonovog sindroma su bili unutar 7 sedmica od započinjanja terapije sa metronidazolom. Pacijente je potrebno savjetovati u slučaju znakova i simptoma kao i pažljivo pratiti na kožne reakcije. Ako se prisutni simptomi reakcija kao što su SJS, TEN i AGEP (npr. simptomi nalik gripi, progresivni kožni osip često sa mjehurićima ili mukoznim lezijama), liječenje se odmah mora prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Pacijente je potrebno upozoriti da metronidazol može dovesti do tamno obojenog urina (usljed metabolita metronidazola).

Pacijente je potrebno savjetovati da ne uzimaju alkohol tokom liječenja metronidazolom i 48 sati nakon terapije (vidjeti dio 4.5).

Prijavljeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom sa vrlo brzim početkom nakon započinjanja liječenja pacijenata sa Cockayne sindromom lijekovima koji sadrže metronidazol za sistemska primjenu. U ovoj grupi pacijenata metronidazol bi se zbog toga trebao primjenjivati nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika i samo ako nema alternativnog načina liječenja. Testovi funkcije jetre bi se trebali raditi neposredno prije početka liječenja, tokom liječenja i nakon završetka liječenja dok se jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti, ili u okviru osnovnih vrijednosti. Ako se vrijednosti testova jetrenih funkcija značajno povećaju tokom liječenja, potrebno je prekinuti liječenje.

Pacijente sa Cockayne sindromom bi trebalo savjetovati da odmah prijave bilo kakve simptome potencijalnog oštećenja jetre svom ljekaru i prestanu uzimati metronidazol.

U svom sastavu sadrži natrijum te je potreban oprez kod pacijenata koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potenciranje antikoagulantnog efekta i povećanje hemoragijskog rizika izazvano smanjenom hepatskom degradacijom. U slučaju istovremene primjene, potrebno je češće pratiti protrombinsko vrijeme i prilagođavati antikoagulantnu terapiju tokom liječenja metronidazolom.

Metronidazole-Daryntsia se ne smije, ni u kom slučaju, primjenjivati zajedno sa bilo kojim drugim supstancama osim: amikacin sulfatom, ampicilin natrijem, karbenicilim natrijem, cefazolin natrijem, cefatoksim natrijem, cefuroksim natrijem, cefalotin natrijem, hloramfenikol natrij sukcinatom, klindamicin fosfatom, gentamicin sulfatom, hidrokortizon natrij sukcinatom, latamoksef dinatrijem, netilmicin sulfatom i tobramicin sulfatom.

Ampicilin natrij, cefalotin natrij i hidrokortizon natrij sukcinat je potrebno dodati sa oprezom u rastvor Metronidazole-Daryntsia.

Sljedeći rastvori su inkompatibilni sa rastvorom Metronidazole-Daryntsia: cefamandol naftat, cefoksitin natrij, 10% dekstroza, rastvor natrij laktata i penicilin G kalijuma.

Pacijente treba savjetovati da ne uzimaju alkohol (ili lijekove koji sadrže alkohol) tokom liječenja metronidazolom i najmanje još 48 sati nakon terapije, zbog efekata sličnih disulfiramu (antabusni efekat) (crvenilo, povraćanje, tahikardija).

Disulfiram: kod pacijenata kod kojih su istovremeno primjenjivani disulfiram i metronidazol zabilježeni su slučajevi psihotičnih reakcija.

Prilikom istovremene primjene litijuma i metronidazola, zabilježeno je kod pacijenata zadržavanje litijuma zapaženo preko povećanja nivoa litijuma u plazmi, popraćeno sa dokazima mogućeg oštećenja bubrega. Metronidazol može dovesti do povećanja nivoa litijuma u plazmi. Liječenje litijumom treba biti smanjeno ili prekinuto tokom liječenja metronidazolom. Potrebno je pratiti koncentraciju litijuma u plazmi, kreatinina i elektrolita u pacijenata koji primaju litijum dok istovremeno primaju i metronidazol.

Fenitoin ili fenobarbital: povećana eliminacije metronidazola dovodi do smanjenih nivoa u plazmi. Slični efekti se mogu javiti sa drugim lijekovima koji induciraju hepatske mikrosomalne enzime.

Ciklosporin: rizik od povećanja nivoa ciklosporina u serumu. Ako je potrebna istovremena primjena, pomno pratiti nivoa ciklosporina i kreatinina u serumu.

5-florouracil: smanjen klirens 5-florouracila dovodi do povećanja njegove toksičnosti.

Busulfan: Metronidazol može dovesti do povećanja nivoa busulfana u plazmi, što može dovesti do teške busulfan toksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Metronidazol se u trudnoći ili tokom dojenja, treba koristiti samo nakon pažljive procjene i samo ako ljekar smatra da je nužno. Nisu poznati njegovi efekti na fetalnu organogenezu. Ako se koristi, treba izbjegavati primjenu visokih doza. Lijek prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko, u koncentracijama jednakim onima u serumu. Treba izbjegavati nepotrebno izlaganje lijeku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ - Lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (pažnja prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu zbunjenosti, ošamućenosti, vrtoglavice, halucinacija, konvulzija ili očnih poremećaja (vidjeti dio 4.8), i preporuka je da se ne upravlja motornim vozilima i rukuje mašina, ako se ovi simptomi pojave.

4.8 Neželjena dejstva

Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih dejstava isti su kod djece kao i kod odraslih.

Gastrointestinalni poremećaji

- epigastrična bol, mučnina, povraćanje, proljev
- oralni mukozitis, poremećaji okusa, suhoća usta, anoreksija.
- reverzibilni slučajevi pankreatitisa
- promjena boje/dlakavost jezika

Poremećaji imunološkog sistema

- angioedem, anafilaktički šok

Poremećaji nervnog sistema

- periferna senzorna neuropatija
- glavobolja, konvulzije, ošamućenost
- prijavljeni slučajevi encefalopatije (npr. konfuzija) i subakutni cerebelarni sindrom (npr. ataksija, disatrija, smetnje hoda, nistagmus i tremor) koji se mogu riješiti prekidom primjene lijeka.
- aseptički meningitis, vrtoglavica

Psihijatrijski poremećaji

- psihotični poremećaji uključujući zbunjenost, halucinacije
- depresivno raspoloženje

Poremećaji oka

- prolazne smetnje vida kao što su diplopija, miopija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida. Promjene u

viđanju boja

- optička neuropatija/neuritis

Poremećaji uha i labirinta

- pogoršanje sluha/gubitak sluha (uključujući senzoneuralni gubitak sluha)
- tinitus

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- zabilježeni su slučajevi agranulocitoze, neutropenije i trombocitopenije

Poremećaji jetre i žuči

- prijavljeni su povećani nivoi jetrenih enzima (AST, ALT, alkalna fosfataza), holestatski ili miješani hepatitis i hepatocelularno oštećenje jetre, ponekad sa žuticom
- slučajevi zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre su zabilježeni kod pacijenata liječenih metronidazolom, uglavnom kada se koristio u kombinaciji sa drugim antibioticima

Poremećaji kože i potkožnih tkiva

- osip, svrbež, crvenilo, urtikarija
- pustularne erupcije, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza
- fiksne erupcije izazvane lijekom
- Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene lijeka

- groznica

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka je od velike važnosti. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno 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: pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučajevima samoubojstva i slučajnog predoziranja, prijavljena je pojedinačna oralna doza metronidazola do 12 g. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, ataksiju i blagu dezorijentaciju. Ne postoji specifičan antidot u slučaju predoziranja metronidazolom. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je sprovesti simptomatski i suportivni tretman.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, Ostali antimikrobni lijekovi, derivati imidazola

ATC: J01XD01

Metronidazole-Darnytsia - lijek ima antiprotozalno i antibakterijsko djelovanje uključujući djelovanje protiv anaerobnih bakterija i *Entamoeba histolytica* itd.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Derivati nitroimidazola se dobro apsorbuju i široko distribuiraju u tijelu. Metabolizira se putem kisele oksidacije, hidrosilacije i glukuronidacije te izlučuje putem urina i fecesa sa poluživotom od oko 8 sati. Metronidazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali unos lijeka za dojenče će biti značajno manji od terapijske doze za novorođenče ako majka prima uobičajene doze lijeka.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

Pokazalo se da je metronidazol karcinogen na miševima i štakorima. Međutim, slične studije na hrčcima su pokazale negativne rezultate i epidemiološke studije na ljudima su pokazale da ne postoje dokazi o povećanom karcinogenom riziku. . Dokazano je da metronidazol ima mutagene efekte na bakterije u *in vitro*

uslovima. U ispitivanjima na ćelijama sisara u in vitro uslovima kao i na glodarima i ljudima u in vivo uslovima, nije bilo dovoljno dokaza mutagenih efekata.

S obzirom na to, primjena Metronidazole-Daryntsia tokom dužeg perioda se mora pažljivo razmotriti (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih sastojaka

Natrij hlorid

Natrij fosfat dodekahidrat

Limunska kiselina monohidrat

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim onih koji su spomenuti u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri skladištenju

Čuvati na temperaturi koja ne prelazi 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Metronidazole-Daryntsia se prometuje u pakovanju od 1 bočice. Jedna polipropilen bočica sadrži 100 ml rastvora za infuziju.

6.6 Uputstvo za uklanjanje neiskorištenog lijeka i druge posebne mjere

Neiskorišteni dio proizvoda ili otpadni materijal se mora pravilno zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište):

Private Joint Stock Company "Pharmaceutical Firm "Darnytsia"

13 Boryspilska Str., Kyiv, 02093, Ukrajina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Private Joint Stock Company "Pharmaceutical Firm "Darnytsia"

13 Boryspilska Str., Kyiv, 02093, Ukrajina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

DOO „Farmacija 2011“ Bihać

Zagrebačka br. 2,

Bihać, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-6806/24 od 02.09.2024. god.