

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Medazol 250 mg tablete

Medazol 400 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Medazol 250 mg tablete: jedna tableta sadrži 250 mg metronidazola.

Medazol 400 mg tablete: jedna tableta sadrži 400 mg metronidazola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Medazol 250 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera 11 mm.

Medazol 400 mg tablete su žute, okrugle tablete s ukošenim rubovima promjera 13 mm i s urezom na jednoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metronidazol se primjenjuje u profilaksi i liječenju infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama.

Metronidazol djeluje na široki raspon anaerobnih mikroorganizama posebno na sojeve *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, anaerobne koke i *Gardnerella vaginalis*.

Metronidazol djeluje i na sljedeće mikroorganizme: *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium coli*.

Metronidazol je indiciran u djece i odraslih u sljedećim stanjima:

- prevenciji postoperativnih infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama, osobito sojevima *Bacteriodes* i anaerobnim streptokokima
- liječenju sepse, bakterijemije, peritonitisa, moždanih apscesa, nekrotizirajuće pneumonije, osteomijelitisa, puerperalne sepse, zdjeličnih apscesa, celulitisa zdjelice, te post-operativno inficiranih rana iz kojih su izolirane anaerobne bakterije
- liječenju urogenitalne trihomonijaze u žena i muškaraca
- liječenju bakterijskog vaginitisa (nespecifični, anaerobni ili *Gardnerella vaginitis*)
- liječenju svih oblika amebijaza (intestinalnih i ekstra-intestinalnih oblika bolesti i klinički latentnih infekcija)
- liječenju lamblijaze
- liječenju akutnog ulceroznog gingivitisa
- liječenju inficiranih čireva na području nogu i dekubitusa
- liječenju akutnih dentalnih infekcija (npr. akutni perikoronitis i akutne apikalne infekcije)
- liječenju Crohnove bolesti

H A L M E D

21 - 03 - 2023

ODOBRENO

- kombiniranoj terapiji za eradikaciju *Helicobacter pylori*.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Medazol tablete nisu prikladne za djecu mlađu od 7 godina.

Medazol treba primjenjivati s oprezom u starije populacije kod primjene visokih doza.

Doziranje

Profilaksa anaerobnih infekcija

U svrhu prevencije postoperativnih infekcija nakon primarno kontaminiranih ili potencijalno kontaminiranih operativnih zahvata, uglavnom se odnosi na abdominalne (posebice kolorektalne) i ginekološke zahvate.

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Primjenjuje se 400 mg svakih 8 sati jedan dan prije operativnog zahvata, a zatim se postoperativno primjenjuje kao intravenska infuzija ili u obliku čepića sve dok bolesnik opet ne bude sposoban uzimati lijek na usta.

Djeca od 7 godina do 12 godina starosti

Primjenjuje se 20 do 30 mg/kg tjelesne mase kao jednokratna doza 1 do 2 sata prije operativnog zahvata.

Liječenje anaerobnih infekcija

Uobičajeno vrijeme trajanje terapije s metronidazolom je 7 dana, ali ukupno vrijeme terapije je ovisno o težini stanja bolesnika koje se treba procijeniti klinički i bakteriološki.

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Primjenjuje se 800 mg u prvoj dozi, zatim se nastavlja sa 400 mg svakih 8 sati.

Djeca od 7 do 12 godina starosti

Uobičajeno se primjenjuje 20 do 30 mg/kg tjelesne mase na dan kao jednokratna doza ili podijeljeno u doze od 7,5 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati. Ovisno o težini infekcije dnevna doza može se povećati do 40 mg/kg tjelesne mase na dan.

Uobičajeno trajanje liječenja je 7 dana.

Doziranje u infekcijama s protozoama i drugim infekcijama

Urogenitalna trihomonijaza

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Liječiti treba oba partnera istodobno. Primjenjuje se 2000 mg kao jednokratna doza. Liječenje se može provesti i s 400 mg dva puta na dan tijekom 5 do 7 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 40 mg/kg tjelesne mase kao jednokratna doza ili 15 do 30 mg/kg tjelesne mase podijeljeno u 2 do 3 dnevne doze, najviše do 2000 mg po dozi.

Bakterijski vaginitis

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 2000 mg kao jednokratna doza ili 400 mg dva puta na dan tijekom 5 do 7 dana.

Amebijaza**Invazivna crijevna bolest u osjetljivih bolesnika**

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 800 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 400 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

Crijevna bolest u manje osjetljivih bolesnika i kod kroničnog amebnog hepatitisa

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 400 mg tri puta na dan tijekom 5 do 10 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 200 mg tri puta na dan tijekom 5 do 10 dana.

Amebni apsces jetre i ostali oblici izvan crijevnih amebijaze

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 400 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 200 mg tri puta na dan tijekom 5 dana. Najveća dnevna doza iznosi 2400 mg.

Asimptomatski slučajevi amebijaze

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 400 do 800 mg tri puta na dan tijekom 5 do 10 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 200 do 400 mg tri puta na dan tijekom 5 do 10 dana.

Doziranje se može izraziti i po kg tjelesne mase tako da se primjenjuje 35 do 50 mg/kg na dan podijeljeno u tri doze kroz 5 do 10 dana. Najveća dnevna doza iznosi 2400 mg.

Lamblijaza

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 2000 mg jednom na dan kroz 3 dana, ili 400 mg tri puta na dan kroz 5 dana, ili 500 mg dva puta na dan kroz 7 do 10 dana.

Djeca od 7 do 10 godina starosti

Primjenjuje se 1000 mg jednom na dan kroz 3 dana.

Doziranje se može izraziti i po kg tjelesne mase tako da se primjenjuje 15 do 40 mg/kg na dan podijeljeno u dvije do tri doze.

Akutni ulcerozni gingivitis

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 250 mg tri puta na dan kroz 3 dana.

Akutne dentalne infekcije

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 250 mg tri puta na dan kroz 3 do 7 dana.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan sa *Clostridium difficile*

Metronidazol se daje u dozi od 500 mg tri puta na dan kroz 10 do 14 dana.

Crohnova bolest

Metronidazol se primjenjuje u dozi od 500 mg/dan s osobitim učinkom na poboljšanje perianalnih manifestacija.

Liječenje može trajati od 3 do 6 mjeseca.

Dekubitus i rane na nogama

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Primjenjuje se 400 mg tri puta na dan kroz 7 dana.

Eradikacija *Helicobacter pylori*

Odrasli

Metronidazol se koristi u trojnoj terapiji, a uobičajena doza iznosi 400 mg dva puta na dan, osim u slučaju kada se metronidazol kombinira s omeprazolom i amoksicilinom kada doza iznosi 400 mg tri puta na dan. Početno trajanje liječenja iznosi 7 dana.

Pedijatrijska populacija

Metronidazol se koristi u trojnoj terapiji u dozi od 20 mg/kg na dan do maksimalnih 500 mg dva puta na dan kroz 7 do 14 dana.

U obzir se moraju uzeti službene smjernice u liječenju *Helicobacter pylori* prije početka terapije.

Način primjene

Medazol tablete treba progutati cijele (ne žvakati) s čašom vode. Tablete se uzimaju uz obrok ili nakon njega.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. te preosjetljivost na druge derivate imidazola (nitroimidazoli).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nužno je redovito praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara (posebno broja leukocita), ako terapija s metronidazolom traje dulje od 10 dana. U bolesnika treba pratiti pojavu neželjenih reakcija na lijek poput periferne ili središnje neuropatije (kao što su parestezija, ataksija, omaglica, epileptički napadi).

Metronidazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom postojećom ili kroničnom bolesti perifernog i središnjeg živčanog sustava zbog rizika od pogoršanja simptoma.

Nakon izliječene urogenitalne trihomonijaze postoji mogućnost pojave perzistirajuće gonokokne infekcije.

Poluvrijeme izlučivanja metronidazola ostaje nepromijenjeno u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije. Stoga se doza metronidazola ne mora smanjivati. Ipak, ovi bolesnici zadržavaju metabolite metronidazola. Klinički značaj ove pojave nije jasan u ovom trenutku.

U bolesnika na hemodijalizi metronidazol i njegovi metaboliti se učinkovito odstranjuju tijekom 8 sati trajanja hemodijalize. Stoga se metronidazol odmah mora opet primijeniti nakon hemodijalize.

Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze u bolesnika sa zatajenjem bubrega koji su podvrgnuti intermitentnoj peritonealnoj dijalizi (IPD) ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Metronidazol se u najvećem dijelu metabolizira oksidacijom u jetri. Značajan pad u klirensu metronidazola može biti u bolesnika s uznapredovalom insuficijencijom jetre. Značajna akumulacija metronidazola može se pojaviti u bolesnika s jetrenom encefalopatijom, a ta povećana koncentracija lijeka može pojačati simptome encefalopatije.

Stoga se metronidazol mora primijeniti s oprezom u bolesnika s jetrenom encefalopatijom. Dnevna doza mora se smanjiti na trećinu doze te se primijeniti jednom na dan.

Hepatotoksičnost u bolesnika s Cockayneovim sindromom

Kod primjene lijekova koji sadrže metronidazol za sistemsku primjenu u bolesnika s Cockayneovim sindromom zabilježeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom uz vrlo brzi nastup nakon početka liječenja. Kod te populacije metronidazol se ne smije primjenjivati osim ako se smatra da korist nadmašuje rizik i ako ne postoji drugi način liječenja. Potrebno je raditi testove funkcije jetre neposredno prije početka terapije, tijekom i nakon liječenja, sve dok funkcija jetre ne bude unutar normalnih vrijednosti ili dok se ne dostignu početne vrijednosti. Ako se vrijednosti u testovima funkcije jetre značajno povećaju tijekom liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Bolesnike s Cockayneovim sindromom treba savjetovati da sve simptome mogućeg oštećenja jetre odmah prijave svojem liječniku i prestanu uzimati metronidazol (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike treba upozoriti da primjena metronidazola može kao posljedicu imati tamniju boju urina.

Usljed nedovoljnih dokaza o mutagenosti u ljudi (vidjeti dio 5.3.), primjena metronidazola u dužem trajanju od uobičajenog mora se pažljivo razmotriti.

Medazol tablete sadrže laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Medazol tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja metronidazolom ne konzumiraju alkoholna pića, jer se mogu javiti simptomi kao što su mučnina, osip, crvenilo i sniženje krvnog tlaka, nalik reakciji na primjenu disulfirama.

Opisani simptomi javljaju se i pri konzumaciji alkohola 48 sati nakon završetka terapije metronidazolom.

Kombinirana primjena metronidazola i disulfirama može dovesti do psihotične reakcije.

Pri istodobnoj primjeni kumarinskih antikoagulansa i metronidazola uočen je nešto pojačani antikoagulacijski učinak. Stoga se doza antikoagulansa može po potrebi prilagoditi te je potrebno pratiti protrombinsko vrijeme. Interakcije s heparinom nisu uočene.

Zabilježena je retencija litija s mogućnošću oštećenja bubrega u bolesnika koji su na istodobnoj terapiji s litijem i metronidazolom. Liječenje s litijem treba polagano smanjivati ili ukinuti prije početka terapije s



metronidazolom. Potrebno je pratiti plazmatske koncentracije litija, kreatinina i elektrolita u bolesnika koji su na istodobnoj terapiji s litijem i metronidazolom.

Bolesnici koji uzimaju fenobarbiton ili fenitoin imaju ubrzan metabolizam metronidazola, što otprilike smanjuje poluvrijeme života na 3 sata.

Metronidazol smanjuje klirens 5-fluorouracila što može uzrokovati njegovu povećanu toksičnost.

U bolesnika koji su na terapiji s ciklosporinom postoji rizik od povećanja njegove serumske koncentracije. Potrebno je redovito praćenje serumskih koncentracija ciklosporina i kreatinina u slučajevima kada je nužna istovremena primjena metronidazola i ciklosporina.

Plazmatske koncentracije busulfana mogu biti povećane pri istovremenoj upotrebi metronidazola, što može dovesti do teške toksičnosti busulfana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Premda nema dovoljno dokaza o neškodljivosti primjene u trudnoći, metronidazol se godinama primjenjuje u praksi bez očiglednih posljedica.

Kao i kod drugih lijekova, primjena metronidazola ne preporučuje se za vrijeme trudnoće i dojenja, osim ako to liječnik ne smatra neophodnim. U tim slučajevima, ne preporučuje se kratkotrajna primjena visokih doza metronidazola.

Metronidazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali je doza koju dijete primi od majke, koja je na terapiji s preporučenim dozama lijeka puno manja od terapijske doze za dijete.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu omaglice, pospanosti, zbunjenosti, halucinacija, konvulzija i tranzitornih poremećaja vida te ih upozoriti da ne upravljaju vozilima i strojevima ukoliko se pojave navedeni simptomi.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je sljedećom klasifikacijom:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Rijetke su ozbiljne nuspojave kod primjene uobičajenih doza lijeka.

Liječnici koji razmišljaju o primjeni kontinuirane terapije za liječenje kroničnih stanja u trajanju duljem od preporučenog, moraju procijeniti potencijalnu korist prema potencijalnom riziku obolijevanja od periferne neuropatije.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: agranulocitoza, neutropenija, trombocitopenija, pancitopenija.

Nepoznato: leukopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: anafilaksija.

Nepoznato: angioedem, urtikarija, vrućica.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: anoreksija.

Psijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: poremećaji psihe, uključujući konfuziju i halucinacije.

Nepoznato: loše raspoloženje.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko:

- encefalopatija (npr. konfuzija, vrućica, glavobolja, halucinacije, paraliza, osjetljivost na svjetlo, poremećaji vida i pokreta, ukočeni vrat) i subakutni cerebelarni sindrom (npr. ataksija, dizartrijska, poremećaji kretanja, nistagmus i tremor) koji se mogu povući kod prekida terapije s metronidazolom.
- omamljenost, omaglica, konvulzije, glavobolja.

Nepoznato:

- tijekom intenzivne i/ili produljene terapije s metronidazolom zabilježena je periferna osjetna neuropatija ili prolazni epileptiformni napadi. U većini slučajeva neuropatija se povukla nakon prekida terapije ili smanjenjem doze lijeka.
- aseptički meningitis.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: poremećaji vida kao što su diplopija i miopija, koje su u većini slučajeva prolazne.

Nepoznato: optička neuropatija/ neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: oštećenje/gubitak sluha (neurološko, senzorno), tinitus.

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: poremećaji okusa, oralni mukozitis, osjećaj dlakavog jezika, mučnina, povraćanje, bol u epigastriju i proljev.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, alkalna fosfataza), kolestatski ili miješani hepatitis i hepatocelularno oštećenje jetre, žutica i pankreatitis koji je reverzibilan po prekidu terapije.

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja jetre koji zahtijevaju transplantaciju jetre u bolesnika liječenih metronidazolom u kombinaciji s drugim antibiotikom.

U bolesnika s Cockayneovim sindromom prijavljeni su slučajevi teške ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom s vrlo brzim početkom nakon početka sistemske primjene metronidazola (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: kožni osip, pustularne erupcije, svrbež, crvenilo uz osjećaj vrućine.

Nepoznato: *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, fiksni medikamentozni egzantem.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: mijalgija, artralgijska.

H A L M E D
21 - 03 - 2023
ODOBRENO

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: tamna mokraća (zbog metabolita metronidazola).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi pojedinačne ingestije do 12 grama lijeka i to kao pokušaj samoubojstva i kao nehотиčno predoziranje. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, ataksiju i blagu dezorijentaciju.

Kako ne postoji specifičan antidot, u slučaju predoziranja potrebno je poduzeti simptomatsko liječenje uz uobičajene mjere za održanje normalne funkcije organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiprotozoici, derivati nitroimidazola; ATK oznaka: P01AB01.

Metronidazol pokazuje antibakterijski učinak te učinak protiv protozoa. Također, djelotvoran je protiv *Trichomonas vaginalis* i ostalih protozoa uključujući *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia* i protiv anaerobnih bakterija.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Metronidazol je brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon primjene. Vršne koncentracije u plazmi postiže nakon 20 minuta do 3 sata.

Poluživot metronidazola je 8.5 ± 2.9 sati. Metronidazol se može primijeniti u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega jer se brzo uklanja iz plazme dijalizom. Metronidazol se izlučuje u majčinom mlijeku, ali je doza lijeka u djeteta pri dojenju, kada majka prima terapijsku dozu, znatno manji od terapijske doze za dojenčad.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Metronidazol je pokazao karcinogeno djelovanje u miša i štakora tijekom dugotrajne oralne uporabe. Međutim, studije na hrčku nisu pokazale ovakav učinak lijeka.

Epidemiološke studije nisu dale nikakav jasan dokaz o povećanom karcinogenom učinku u ljudi.

Metronidazol je pokazao mutageno djelovanje u bakterija *in vitro*. Studije koje su sprovedene na stanicama sisavaca *in vitro*, kao i u glodavaca ili ljudi *in vivo*, nisu jasno dokazale mutageni učinak metronidazola. Neke od tih studija su pokazale mutageni učinak, dok druge nisu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
povidon
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
talk

magnezijev stearat
boja quinoline yellow (E104) (400 mg tablete)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Medazol 250 mg tablete: 20 tableta u plastičnoj polipropilenskoj bočici.
Medazol 400 mg tablete: 10 (1x10) ili 20 (2x10) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medazol 250 mg tablete: HR-H-794078484
Medazol 400 mg tablete: HR-H-635925819

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Medazol 250 mg tablete:
Datum prvog odobrenja: 04. prosinac 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. rujan 2017.

Medazol 400 mg tablete:
Datum prvog odobrenja: 24. veljače 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. rujan 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. ožujka 2023.

H A L M E D
21 - 03 - 2023
ODOBRENO