1. IME ZDRAVILA

Efloran 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 ml raztopine za infundiranje (1 steklenica) vsebuje 500 mg metronidazola.
1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg metronidazola.

Pomožna snov z znanim učinkom: 12 mmol (276,61 mg) natrija/100 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina za infundiranje je bistra, skoraj brezbarvna do rahlo rumena raztopina brez vidnih mehanskih nečistoč.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje anaerobnih bakterijskih okužb (ginekološke in abdominalne okužbe, okužbe osrednjega živčnega sistema, bakteriemija, sepsa, endokarditis, okužbe kosti, sklepov, kože in mehkih tkiv, periodontalne in respiratorne okužbe), ki jih povzročajo *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. in drugi na metronidazol občutljivi anaerobi.
- Zdravljenje enterokolitisa, ki ga povzroča bakterija *Clostridium difficile*.
- Zdravljenje bakterijske vaginoze.
- Profilaksa pred kirurškimi posegi na prebavilih in rodilih.
- Odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*.
- Zdravljenje črevesnih in izvenčrevesnih oblik amebiaze ter okužb z mikroorganizmoma *Giardia lamblia* in *Trichomonas vaginalis*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje anaerobnih okužb
Zdravljenje se običajno prične s počasno intravensko infuzijo intermitentno ali kontinuirano. Takoj ko je mogoče, se zdravljenje nadaljuje s tabletami. Odmerek za *odrasle* je 500 mg vsakih 8 ur v počasni intravenski infuziji ali 400 mg 3-krat na dan peroralno. Zdravljenje traja 7 dni, po potrebi in odvisno od indikacije pa se lahko podaljša.

Profilaksa pred kirurškimi posegi na prebavilih in rodilih
Ob indukciji anestezije pred operativnimi posegi dajemo *odraslim* enkratni odmerek po 500 mg v počasni intravenski infuziji. Odmerek lahko ponovimo še 3-krat. Predoperativna profilaksa naj praviloma ne traja več kot 24 ur.

Pediatrična populacija

Zdravljenje anaerobnih okužb
Za *otroke*, mlajše *od 12 let*, je odmerek 7,5 mg/kg telesne mase (1,5 ml/kg telesne mase) vsakih 8 ur v počasni intravenski infuziji ali 7,5 mg/kg telesne mase 3-krat na dan peroralno.

Profilaksa pred kirurškimi posegi na **prebavilih in rodilih**
Odmerek za *otroke*, mlajše od 12 let, je 7,5 mg/kg telesne mase v počasni intravenski infuziji po isti shemi kot za odrasle. Če nastopi pooperativna okužba, se zdravljenje nadaljuje še vsaj 7 dni.

Starejši
Previdnost je potrebna pri starejših, še posebej pri visokih odmerkih, čeprav je na voljo malo podatkov o spremembi odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic
Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna.
Metronidazol se odstrani med hemodializo, zato ga je treba dati po končanem postopku.

Bolniki z okvaro jeter
Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebno zmanjšati odmerke in spremljati serumske koncentracije zdravila.

Način uporabe
Intravenska uporaba.
Infuzijski raztopini metronidazola ne dodajamo drugih učinkovin. Prav tako je ne smemo dajati sočasno z drugimi infuzijskimi raztopinami.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druga zdravila s podobno kemijsko zgradbo (nitroimidazoli).
Prvo tromesečje nosečnosti.
Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni jeter
Metronidazol se večinoma presnavlja z jetrno oksidacijo. Bolnikom s hudo jetrno okvaro metronidazol odmerjamo previdno, saj se zaradi upočasnjenega presnavljanja poveča serumska koncentracija metronidazola in njegovih presnovkov. Posledično visoke plazemske koncentracije metronidazola lahko prispevajo k simptomom encefalopatije. Zato je treba metronidazol previdno dajati bolnikom z jetrno encefalopatijo. Dnevni odmerek je treba zmanjšati na tretjino in ga lahko dajemo enkrat dnevno.

Ob uporabi zdravil, ki vsebujejo metronidazol za sistemsko zdravljenje, so pri bolnikih s Cockaynovim sindromom poročali o primerih resne hepatotoksičnosti/akutne odpovedi jeter, vključno s primeri s smrtnim izidom z zelo hitrim pojavom po začetku zdravljenja. Pri tej populaciji se metronidazol ne sme uporabljati razen če se oceni, da koristi odtehtajo tveganje ter če ni na voljo drugega zdravljenja. Neposredno pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in po koncu zdravljenja je treba izvajati preiskave delovanja jeter, dokler njihovo delovanje ne doseže normalnih vrednosti ali dokler niso dosežene izhodiščne vrednosti. Če preiskave delovanja jeter med zdravljenjem pokažejo izrazito povišane vrednosti, je treba uporabo zdravila prekiniti.
Bolnikom s Cockaynovim sindromom je treba svetovati, naj svojega zdravnika nemudoma obvestijo o vseh simptomih morebitne poškodbe jeter in prenehajo jemati metronidazol (glejte poglavje 4.8).

Bolezni ledvic
Ob odpovedi ledvic ostane razpolovni čas izločanja metronidazola nespremenjen, zato odmerjanja metronidazola ni potrebno prilagajati. Takšni bolniki zadržijo presnovke metronidazola, vendar klinični pomen tega trenutno ni znan.
Pri bolnikih na hemodializi se metronidazol in presnovki učinkovito odstranijo v osemurnem obdobju dialize. Metronidazol je zato treba ponovno uporabiti takoj po hemodializi.
Pri bolnikih z odpovedjo ledvic, ki so na intermitentni peritonealni dializi (IDP) ali stalni ambulantni peritonealni dializi (CAPD), ni treba rutinsko prilagajati odmerjanja metronidazola.

Bolezni centralnega živčnega sistema
Metronidazol dajemo zelo previdno bolnikom z okvarami kostnega mozga in bolnikom z aktivnimi ali kroničnimi hudimi boleznimi perifernega in centralnega živčnega sistema, zaradi nevarnosti poslabšanja nevrološkega stanja ter starejšim bolnikom.

Spremljanje
Pri dolgotrajnem zdravljenju z metronidazolom (več kot 10 dni) je treba spremljati krvno sliko in delovanje jeter. Če je potrebno dolgotrajno zdravljenje, mora zdravnik upoštevati možnost pojava periferne nevropatije ali levkopenije. Oba učinka sta običajno reverzibilna. Priporočljivo je, da se redno izvajajo hematološki testi ter da se bolnike spremlja zaradi možnih neželenih učinkov, kot je periferna ali osrednja nevropatija (npr. parestezija, ataksija, omotica, krči).
Z visokimi odmerki so bili povezani tudi prehodni epileptiformni napadi. Previdnost je potrebna pri bolnikih z aktivno boleznijo centralnega živčnega sistema, razen možganskega abscesa.
Intenzivno ali dolgotrajno zdravljenje z metronidazolom je treba izvajati le v pogojih natančnega spremljanja kliničnih in bioloških učinkov in pod strokovnim nadzorom.

Kožne reakcije
V zvezi z metrodazolom so poročali o primerih hudih buloznih kožnih reakcij, včasih smrtnih, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ali akutna generalizirana eksantmatična pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Večina primerov SJS, ki so jih poročali, se je pojavila v 7 tednih po začetku zdravljenja z metronidazolom. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih ter pozorno spremljati kožne reakcije. Če se pojavijo simptomi SJS, TEN ali AGEP (npr. gripi podobni simptomi, progresivni kožni izpuščaji, pogosto z mehurji ali poškodbami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Alkohol
Sočasno uživanje alkohola lahko povzroči pojav reakcije, podobne t. i. antabusnemu sindromu, zato bolniki med zdravljenjem z metronidazolom in še vsaj tri dni po njem ne smejo uživati alkoholnih pijač (glejte poglavje 4.5).
Literatura navaja tudi podatke o možnem kancerogenem delovanju učinkovine, zato dolgotrajno dajanje oz. zdravljenje z metronidazolom ni priporočljivo.
Uporabi metronidazola se izogibamo tudi pri bolnikih s porfirijo.

Bolnike je treba opozoriti, da lahko metronidazol povzroči potemnitev urina.

Natrij
100 ml (1 steklenica) zdravila Efloran vsebuje 276,61 mg natrija, kar je enako 13,83 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alkohol
Bolnike je treba opozoriti, naj med zdravljenjem z metronidazolom in vsaj 3 dni potem ne uživajo alkohola zaradi možnosti reakcije, ki je podobna disulfiramski (antabusni sindrom) (rdečica, bruhanje, tahikardija) (glejte poglavje 4.4).

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulanti
Metronidazol poveča delovanje varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov, zato ob sočasnem zdravljenju odmerek omenjenih zdravil ustrezno zmanjšamo. Potrebno je spremljati protrombinski čas. Interakcije s heparinom ni.

Fenitoin in barbiturati
Fenitoin in barbiturati zmanjšajo učinkovitost metronidazola; hkrati se lahko poveča učinkovitost fenitoina in barbituratov.

Litij
Pri bolnikih, ki se zdravijo hkrati z litijem in peroralnim metronidazolom, so poročali o zvišani koncentraciji litija v plazmi, skupaj z dokazi o možni okvari ledvic. Plazemske koncentracije litija se lahko zvišajo z metronidazolom. Pred dajanjem metronidazola je treba zdravljenje z litijem prilagoditi ali ukiniti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z litijem, morajo med zdravljenjem z metronidazolom spremljati plazemsko koncentracijo litija, kreatinina in elektrolitov.

Fluorouracil
Metronidazol zmanjšuje očistek 5 fluorouracila, zato lahko poveča toksičnost 5 fluorouracila.

Cimetidin
Cimetidin podaljša biološko razpolovno dobo metronidazola.

Disulfiram
Sočasno zdravljenje z metronidazolom in disulfiramom povzroča akutne psihoze, zato ni dovoljeno. Bolniki metronidazola še dva tedna po končanem zdravljenju z disulfiramom ne smejo jemati.

Ciklosporin
Ob sočasnem zdravljenju z metronidazolom obstaja nevarnost zvišanja koncentracije ciklosporina v serumu. Ko je potrebna sočasna uporaba, je treba natančno spremljati serumski ciklosporin in kreatinin v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Uporaba zdravila je kontraindicirana v prvih treh mesecih nosečnosti, pozneje pa se lahko uporablja le, če je korist za mater večja od tveganja za plod.

Dojenje
Med zdravljenjem z metronidazolom naj matere dojenje prekinejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Efloran ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zdravila Efloran se lahko pojavijo zaspanost, omotičnost, zmedenost, prividi, krči, prehodne motnje vida, ki vplivajo na psihofizično sposobnost bolnika, še posebno, če bolnik med zdravljenjem uživa alkohol. V primeru pojava omenjenih simptomov naj bolnik ne upravlja vozil ali strojev.
Zdravnik in farmacevt morata bolnika na to opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Efloran, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),

- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000),
- zelo redki (< 1/10 000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:
Infekcijske in parazitske bolezni
- občasni: kandidoza ustne votline ali nožnice

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
- redki: prehodna nevtropenija
- neznana pogostnost: agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija, levkopenija.

Bolezni imunskega sistema
- redki: preobčutljivostne reakcije (izpuščaji, urtikarija, anafilaktične reakcije, angioedem), Herxheimerjeva reakcija

Psihiatrične motnje:
- neznana pogostnost: depresivno razpoloženje, psihotične motnje, vključno z zmedenostjo in halucinacijami

Bolezni živčevja
- občasni: glavobol, omotica, vrtoglavica, povišana telesna temperatura, občutek suhih ust
- redki: periferna nevropatija
- neznana pogostnost : zmedenost in subakutni cerebelarni sindrom (npr. ataksija, disatrija, okvara hoje, nistagmus in tremor), ki se lahko odpravijo z ukinitvijo zdravljenja. Prehodni epileptiformni napadi, aseptični meningitis

Ob pojavu neželenih učinkov v osrednjem živčevju, npr. konvulzije, dezorientiranost, agitiranost, ataksija in podobno, naj bolnik takoj preneha jemati zdravilo in se posvetuje z zdravnikom.

Očesne bolezni
- neznana pogostnost: motnje vida, kot sta diplopija in miopija, zamegljen vid, ki je v večini primerov prehoden, optična nevropatija / nevritis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
- neznana pogostnost: okvara sluha / izguba sluha (vključno s senzorineuralno izgubo), tinitus

Srčne bolezni
- redki: spremembe elektrokardiograma

Žilne bolezni
- redki: tromboflebitis

Bolezni prebavil
- redki: slabost, bolečine v trebuhu, kovinski okus, anoreksija
- zelo redki: bruhanje, driska, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
- redki: jetrne okvare
- zelo redki: jetrna encefalopatija, holestatski hepatitis in zlatenica
- neznana pogostnost: zvišanje jetrnih encimov (AST, ALT, alkalna fosfataza), hepatocelularna poškodba jeter

O primerih odpovedi jeter, pri katerih je potrebna presaditev jeter, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z metronidazolom, večinoma v kombinaciji z drugimi antibiotičnimi zdravili.

Bolezni kože in podkožja
- neznana pogostnost: kožni izpuščaji, pustularni izbruhi, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, pruritis, rdečica, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza,, izbruh izpuščaja zaradi zdravila

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
- neznana pogostnost: mialgija, artralgija

Bolezni sečil
- redki: temen ali rdečerjavo obarvan seč, pekoč občutek v sečnici ali nožnici

Motnje reprodukcije in dojk
- redki: ginekomastija

Pri bolnikih s Cockaynovim sindromom so poročali o primerih hude ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutne odpovedi jeter, vključno s primeri s smrtnim izidom z zelo hitrim nastopom po začetku sistemske uporabe metronidazola (glejte poglavje 4.4).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikih odmerkih se pojavijo predvsem slabost, bruhanje ter omotica, v hujših primerih tudi ataksija, parestezije in krči.
Specifičnega protistrupa ni. Zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, derivati imidazola, oznaka ATC: J01XD01.

Metronidazol je sintetična protimikrobna učinkovina iz skupine nitroimidazolov, ki deluje predvsem proti obveznim anaerobnim mikroorganizmom - po Gramu negativnim in po Gramu pozitivnim

bakterijam. Zdravi tudi nekatere parazitske okužbe; ima močno izražen trihomonicidni in lamblicidni učinek.

Metronidazol deluje v več stopnjah: vstopi v bakterijsko celico, kjer sledi redukcija nitroskupine metronidazola na mestu 5, ki tako prehaja v kratko živeče aktivne presnovke ali proste radikale z inhibitornim ali letalnim učinkom na bakterijsko DNA in druge makromolekule. Citotoksični presnovki se nato razgradijo v netoksične ter neaktivne končne presnovke.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralni aplikaciji se metronidazol hitro in skoraj v celoti absorbira. Največje serumske koncentracije so si podobne tako po intravenskem kot po peroralnem dajanju. Biološka uporabnost metronidazola je 90- do 100-odstotna. Biološka razpolovna doba učinkovine je 8 ur.

Porazdelitev
Učinkovina dobro prehaja v vsa tkiva in organe ter telesne tekočine, saj ima zelo velik porazdelitveni volumen, ki dosega 80 % telesne mase. Po 4 do 6 urah je koncentracija metronidazola v tkivih in likvorju 80 do 90 % serumske koncentracije. Na plazemske beljakovine se veže zelo malo, komaj do 20 %.

Biotransformacija
Metronidazol se presnavlja predvsem v jetrih. Nastajajo pretežno oksidativni presnovki, ki se kot konjugati z glukuronsko kislino (glukuronidi) v največji meri izločijo s sečem.
Presistemsko presnavljanje učinkovine je zanemarljivo. Presnova je upočasnjena pri bolnikih z jetrnimi boleznimi. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo lahko pride do kopičenja presnovkov.

Izločanje
Nepresnovljeni metronidazol se izloča pretežno s sečem. Tako se v obliki glukuronidov izločijo tudi med njegovo presnovo v jetrih nastali presnovki.
6 do 15 % prejetega odmerka se izloči z blatom.
Metronidazol in njegovi presnovki se hitro izločajo s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških raziskavah so pri laboratorijskih živalih ugotovili majhno akutno toksičnost metronidazola. Po peroralnem dajanju učinkovine so bile vrednosti LD_{50} pri miših in podganah večje od 3000 mg/kg telesne mase. Po intravenski uporabi so bile vrednosti LD_{50} pri miših večje od 100 mg/kg telesne mase, pri podganah pa večje od 250 mg/kg telesne mase.
V toksikoloških raziskavah so po podaljšanem dajanju odkrili razlike med vrstami laboratorijskih živali. Ugotovili so, da so prebavila in živčevje tarčno mesto toksičnega delovanja.
Metronidazol povzroča prehodno inhibicijo spermatogeneze, nima pa teratogenega ali fetotoksičnega učinka.
V številnih raziskavah *in vitro* so ugotovili mutageno delovanje metronidazola. V študijah, opravljenih na celicah sesalcev *in vitro* ter na glodavcih *in vivo*, ni bilo ustreznih dokazov o mutagenem učinku metronidazola, saj so nekatere študije poročale o mutagenih učinkih, druge pa so bile negativne. Literatura navaja, da je kancerogeno delovanje metronidazola različno pri različnih vrstah laboratorijskih živali. Domnevajo, da je mutageno delovanje metronidazola posledica nastajanja aktivnega presnovka, ki deluje na DNA.

Predklinične učinke so opazili samo pri močno preseženi največji izpostavljenosti za človeka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev edetat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali dajati sočasno z drugimi infuzijskimi raztopinami.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica, aluminijska zaporka, gumijasta zaporka:
- 1 steklenica s 100 ml raztopine za infundiranje, v škatli
- skupno pakiranje, ki vsebuje 10 škatel po 1 steklenico s 100 ml raztopine za infundiranje

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00530/002–003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 6. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 3. 2025