

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metronidatsoli 5 mg/ml

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 0,135 mmol/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metronidatsoli on tarkoitettu aikuisille ja lapsille seuraaviin käyttöaiheisiin: Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito ja profylaksia. Käyttörajoitus: Vain sairaalakäyttöön.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssin ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja nuoret

Anaerobisten bakteerien aiheuttaman infektion hoito:

500 mg (100 ml infuusionestettä) 8 tunnin välein. Infuusio annetaan laskimoon enintään nopeudella 5 ml/min, eli infuusion kesto on vähintään 20 minuuttia. Suun kautta annettavaan lääkitykseen siirrytään niin pian kuin mahdollista.

Profylaktinen käyttö:

500 mg (100 ml infuusionestettä) välittömästi ennen leikkausta. Infuusio annetaan laskimoon enintään nopeudella 5 ml/min, eli infuusion kesto on vähintään 20 minuuttia. Tarvittaessa annos voidaan toistaa 8 tunnin välein. Suun kautta annettavaan lääkitykseen siirrytään niin pian kuin mahdollista.

Urogenitaalinen trikomoniasii:

2000 mg yhtenä kerta-annoksena tai 200 mg 3 kertaa päivässä 7 päivän ajan tai 400 mg kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan.

Bakteerivaginoosi:

400 mg kahdesti päivässä 5–7 päivän ajan tai 2 000 mg yhtenä kerta-annoksena.

Alle 12-vuotiaat lapset

Anaerobiset infektiot:

Lapset yli 8 viikkoa ja alle 12 vuotta: Tavallinen päiväannos on 20–30 mg/kg/vrk joko yhtenä kerta-annoksena tai jaettuna 7,5 mg/kg:n annokseen 8 tunnin välein. Päiväannos voidaan suurentaa tasolle 40 mg/kg infektion vaikeusasteesta riippuen. Hoidon kesto on yleensä 7 päivää.

Lapset alle 8 viikkoa: 15 mg/kg päivässä joko yhtenä kerta-annoksena tai jaettuna 7,5 mg/kg:n annokseen 12 tunnin välein.

Alle 40-viikkoisilla vastasyntyneillä voi tapahtua metronidatsolin kertymistä ensimmäisen elinviikon aikana, joten seerumin metronidatsolipitoisuus tulisi tarkistaa muutaman päivän hoidon jälkeen.

Anaerobisten bakteerien aiheuttamien leikkauksenjälkeisten infektioiden estohoito:

Lapset alle 12 vuotta: 20–30 mg/kg yhtenä kerta-annoksena 1–2 tuntia ennen leikkausta.

Alle 40-viikkoiset vastasyntyneet: 10 mg/kg yhtenä kerta-annoksena ennen leikkausta.

Urogenitaalinen trikomoniasis:

Lapset alle 10 vuotta: 40 mg/kg suun kautta yhtenä kerta-annoksena tai 15–30 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 annokseen 7 päivän ajan; annosta 2 000 mg ei saa ylittää.

Giardiaasi:

Yli 10-vuotiaat: 2 000 mg kerran päivässä 3 päivän ajan tai 400 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan tai 500 mg kahdesti päivässä 7–10 päivän ajan.

Lapset 7–10 vuotta: 1 000 mg kerran päivässä 3 päivän ajan. Lapset 3–7 vuotta: 600–800 mg kerran päivässä 3 päivän ajan.

Lapset 1–3 vuotta: 500 mg kerran päivässä 3 päivän ajan.

Vaihtoehtoisesti annos milligrammoina painokiloa kohti: 15–40 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 annokseen.

Amebiaasi:

Yli 10-vuotiaat: 400–800 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan Lapset 7–10 vuotta: 200–400 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan

Lapset 3–7 vuotta: 100–200 mg 4 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan

Lapset 1–3 vuotta: 100–200 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan Annos voidaan määrittää myös painon perusteella:

35–50 mg/kg/vrk jaettuna 3 annokseen 5–10 päivän ajan; annosta 2 400 mg/vrk ei saa ylittää.

Helicobacter pylorin häätöhoito pediatriassa potilailla:

Yhdistelmähoiton osana 20 mg/kg/vrk; annosta 500 mg kahdesti vuorokaudessa 7–14 päivän ajan ei saa ylittää. Viralliset hoitosuositukset tulee huomioida ennen hoidon aloittamista.

Hoito ja profylaktinen käyttö:

7,5 mg (= 1,5 ml)/kg kolme kertaa päivässä. Suun kautta annettavaan lääkitykseen siirrytään niin pian kuin mahdollista.

Vastasyntyneiden metronidatsoliannosta tulee pienentää. Täysiaikaisille vauvoille suositellaan metronidatsolin kyllästysannosta 15 mg/kg, minkä jälkeen annetaan 7,5 mg/kg 24 tunnin välein. Keskosille tulee antaa kyllästysannoksena 15 mg/kg ja sen jälkeen 7,5 mg/kg 48 tunnin välein.

Iäkkäät potilaat

Metronidatsoliannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla ei ole merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metronidatsolin annostusta ei välttämättä tarvitse muuttaa, mikäli potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

Metronidatsolin annostusta ei välttämättä tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, mikäli potilasta hoidetaan jaksottaisella peritoneaalidialyysillä (IPD) tai jatkuvalla peritoneaalidialyysillä (CAPD). Annoksen pienentäminen voi kuitenkin olla tarpeen, mikäli metaboliittien pitoisuudet ovat liian korkeat.

Hemodialyysipotilaille on annettava uusi metronidatsoliannos välittömästi hemodialyysin jälkeen.

Pitkälle edennyttä maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksan vajaatoiminta, annosta on pienennettävä ja seerumin lääkepitoisuutta on seurattava.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–10 ml/min tai seerumin kreatiiniini 116–565 µmol/l), suositellaan metronidatsolin annosvälin pidentämistä 12 tuntiin. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min tai seerumin kreatiiniini yli 565 µmol/l), annosvälin tulisi olla 24 tuntia. Metronidatsoli poistuu nopeasti dialyysissä. Hemodialyysin jälkeen tulisi antaa korvaava annos, jos potilas saa hoitoa vakavaan infektiin. Peritoneaalidialyysipotilaiden annos on sama kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden.

Jotta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden lääkepitoisuudet saadaan pysymään hallinnassa, suositellaan metronidatsoliannoksen puolittamista ja mahdollisesti seerumin metronidatsolipitoisuuden seuranta.

Hoidon kesto

Useimmille potilaille 7–10 päivän hoito on riittävä, mutta lääkäri voi pidentää hoitoaikaa kliinisten ja bakteriologisten arvioiden perusteella, esim. infektion poistamiseksi alueelta, jota ei voi puhdistaa, tai joka on altis endogeeniseen uudelleentartuntaan suolista, nielusta, tai genitaalialueelta tulevista anaerobisista patogeeneistä johtuen.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Laskimonsisäisenä infuusiona:

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infuusioneste tulee antaa hitaasti laskimoon. 100 ml:n annosta ei saa antaa nopeammin kuin 20 minuutissa, yleensä 100 ml:n antamiseen käytetään kuitenkin 60 minuuttia.

Huom! Metronidazol Baxter 5 mg/ml infuusionestettä, kuten ei muitakaan nitroimidatsoleja sisältävää hoitoa, ei yleensä saa jatkaa yli 10 vuorokautta.

Käyttö muiden lääkkeiden ja infuusionesteiden kanssa

Metronidatsoli 5 mg/ml infuusionesteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 0,9 % natriumkloridi
- 5 % glukoosi
- 5 % glukoosi - 0,9 % natriumkloridi
- kaliumkloridi 40 mmol/l
- Hartmannin liuos (Ringerin laktaatti).

Metronidazol Baxter -infuusioneste voidaan antaa yksin tai sivutippana samanaikaisesti yllä mainittujen infuusionesteiden kanssa. Erityisiä yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu näiden infuusionesteiden kanssa.

Metronidatsoli 5 mg/ml infuusioliuos on yhteensopimaton 10 % glukoosin kanssa. Metronidazol Baxter -infusionestettä ei pidä sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa ennen käyttöä. Mahdolliset lisäantibiootit on annettava erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys metronidatsolille, muille imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Metronidatsolin käyttö on vasta-aiheista ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Metronidatsolin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on loppuvaiheen maksan vajaatoiminta, hematopoeettinen häiriö tai jokin hoitamaton keskus- tai ääreishermoston sairaus.

Yliherkkyys metronidatsolille, muille nitroimidatsolijohdannaisille, tai valmisteen apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostus ja antotapa sekä haittavaikutukset -kohdissa olevat varotoimenpiteet tulee huomioida.

Vaikeissa maksavaurioissa, hematopoesin häiriötiloissa (kuten granulositytopenia) tai keskus- ja perifeerisen hermoston sairauksissa valmistetta saadaan antaa vasta, kun hoitoon liittyvät riskit ja edut on tarkoin harkittu.

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infuusionestettä, kuten ei muitakaan nitroimidatsoleja sisältävää hoitoa, ei yleensä saa jatkaa yli 10 vuorokautta. Hoitajakso voi olla pidempi vain yksittäistapauksissa, kun on kysymys tarkoin rajatuista käyttötarkoituksista. Hoito tulisi toistaa niin harvoin kuin mahdollista. Hoidon kestoa on tarpeen rajoittaa, koska ihmisen sukusoluihin kohdistuvan haitallisen vaikutuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea ja koska eläinkokeissa on havaittu tiettyjen tuumoreiden määrän lisääntymistä.

On syytä seurata huolellisesti pitkäkestoista (> 7 vrk) tai suuriannoksista metronidatsolihoitoa saavia potilaita kuten myös potilaita, jotka sairastavat keskushermostoa affisioivaa tai hematologista sairautta. Suuriannoksisen ja pitkäkestoisen metronidatsolihoiton aikana on kuvattu ilmaantuneen parestesioita, sekavuutta, kouristuksia ja perifeeristä neuropatiaa neurotoksisuuden merkkeinä. Reversiibeliä neutropeniaa on raportoitu kehittyneen 2-4 %:lle potilaista, jotka ovat saaneet metronidatsolia pitempään kuin viikon ajan. Säännölliset hematologiset tutkimukset ovat tarpeen pitkittyneen hoidon aikana.

Hoidon aikana tai sen jälkeen esiintyvä ripuli voi paradoksaalisesti johtua pseudomembranoottisesta koliitista, joka edellyttää välitöntä hoitoa. Tällaisissa tapauksissa tulee keskeyttää metronidatsolihoito ja aloittaa sopiva hoito (esim. oraalinen vankomysiini). Peristaltiikkaa hidastavien lääkkeiden käyttö on kontraindisoitu.

Systeemiseen käyttöön tarkoitettuihin metronidatsolia sisältäviin valmisteisiin liittyen on Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla raportoitu vakavasta hepatotoksisuudesta/akuutista maksan vajaatoiminnasta, myös kuolemaan johtaneista tapauksista. Nämä vaikutukset ovat alkaneet hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen. Ennen metronidatsolihoitoa Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarviointi, ja metronidatsolin käyttö on aloitettava ainoastaan siinä tapauksessa, että muita hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä. Maksan toiminta on testattava juuri ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava koko hoidon ajan sekä hoidon jälkeen, kunnes maksan toiminta on normaalitasolla tai palautunut lähtötasolleen. Jos maksa-arvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö.

Tämä lääke sisältää natriumia 13,5 mmol (n. 310 mg) per 100 ml. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Seuranta:

Säännöllistä kliinistä ja laboratorioseurantaa (myös leukosyyttien erittelylaskenta) suositellaan, jos potilas saa suuria lääkeannoksia, hoito pitkittyy, potilaalla on ollut aiempia verisairauksia tai potilaalla on vaikea infektio tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Yleistä:

Potilaalle tulee kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (tämä johtuu metronidatsolin metaboliitista).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus metronidatsoliin

Karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni:

Metronidatsolin eliminaation lisääntyminen pienentää sen pitoisuutta plasmassa.

Antikoagulantit:

Metronidatsoli voi suurentaa antikoagulanttien (esim. varfariini) pitoisuutta seerumissa ja voimistaa siten niiden vaikutusta. Antikoagulanttihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa pitää seurata huolellisesti.

Litium:

Annettaessa samanaikaisesti metronidatsolia ja litiumia on noudatettava varovaisuutta, koska seerumin litiumpitoisuuksien on havaittu kohoavan.

Metronidatsolin vaikutus muihin lääkeaineisiin

Fenytoiini:

Metronidatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa ja yhteiskäytössä seerumin fenytoiinipitoisuutta on seurattava sekä tarvittaessa muutettava annosta.

5-fluorourasiili:

5-fluorourasiilin puhdistuma vähenee, jolloin 5-fluorourasiilin toksisuus lisääntyy.

Busulfaani:

samanaikainen metronidatsolihoito voi suurentaa busulfaanin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vakavaa busulfaanitoksisuutta, kuten sinusoidaalista obstruktiivista oireyhtymää, maha-suolikanavan mukosiittia ja maksan veno-okklusiivista tautia.

Disulfiraami:

Disulfiraamin yhtäaikainen antaminen voi aiheuttaa sekavuustiloja.

Muut

Alkoholi:

Yhtäaikaista alkoholin käyttöä tulee välttää, koska seurauksena voi esiintyä pahoinvointia ja oksentelua (disulfiraamin tapainen antabusvaikutus).

Alkoholijuomia ja alkoholia sisältäviä lääkkeitä tulisi välttää. Potilaita tulee kehottaa välttämään alkoholin käyttöä metronidatsolihoidon aikana sekä vähintään 48 tuntia sen jälkeen.

Simetidiini estää metronidatsolin metaboloitumista.

Siklosporiini: Tapauskertomusten mukaan metronidatsolin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia seerumissa. Siklosporiinipitoisuuksia ja kreatiniiniarvoja on seurattava.

Kolestyramiini voi hidastaa tai vähentää metronidatsolin imeytymistä.

Vekuroni (ei-depolarisoiva kuraren kaltainen aine): Metronidatsoli saattaa voimistaa vekuronin vaikutuksia.

Laboratoriokokeet:

Metronidatsolihoitoa aikana spektrofotometrisesti suoritettu S-ASAT -määritys voi antaa liian alhaisia arvoja.

Metronidatsoli voi lamauttaa *Treponema pallidum* -bakteerin ja aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen Nelsonin testissä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kliiniset tiedot useista raskauksista ja eläinkokeista eivät osoittaneet teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia. Nitroimidatsolin rajoitukseton anto äidille saattaa kuitenkin aiheuttaa karsinogeenisuus- ja mutageenisuusrisikin syntymättömälle tai vastasyntyneelle lapselle.

Metronidatsolia ei siis pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä. Metronidatsolin käyttö on vasta-aiheista ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Metronidatsoli läpäisee istukan. Kliininen kokemus raskaudenaikaisesta käytöstä on vähäinen. Metronidatsolia tulee käyttää raskauden, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen, aikana vain huolellisen hyöty/haittasuhteen arvioinnin jälkeen.

Metronidatsoli erittyy äidinmaitoon. Imetys tulee keskeyttää hoidon aikana ja 2–3 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metronidazol Baxter -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Metronidatsoli ei yleensä vaikuta suorituskykyyn liikenteessä, mutta sen aiheuttamat haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja kykyä käyttää koneita. Siksi potilaan ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste ovat lapsilla ja aikuisilla samankaltaiset.

Hyvin yleinen: >1/10

Yleinen: >1/100 ja <1/10

Melko harvinainen: >1/1 000 ja <1/100

Harvinainen: >1/10 000 ja <1/1 000

Hyvin harvinainen: <1/10 000

Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, granulosytopenia, agranulosytoosi ja trombosytopenia (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia, pansytopenia. Verisairaudet ovat yleensä korjaantuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu
Immuunijärjestelmä	Hyvin	Vakavat akuutit yliherkkyysoireet (anafylaktisista reaktioista)

	harvinainen	anafylaktiseen sokkiin) ovat mahdollisia.
Silmät	Hyvin harvinainen	Kaksoiskuvat, likinäköisyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Sekavuustilat, ärtyneisyys, masentuneisuus. Aistiharhat, psykoottiset vaikutukset
Hermosto	Harvinainen	Päänsärky, uneliaisuus, unettomuus, ataksia, neuropatiat, ja muut neurotoksiset vaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Epämiellyttävä metallin maku suussa; kielen tahmeus; suun limakalvon tulehtuminen (stomatiitti). Kielitulehdus ja suun kuivuminen. Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ripuli.
	Hyvin harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4).
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksan toiminnan häiriöt (esim. kohonneet seerumin aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvot), kolestaattinen hepatiitti, keltaisuus.
	Hyvin harvinainen	Pankreatiitti.
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Kutina, urtikaria, erythema multiforme, Quincken edeema, pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihaskipu, nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	Harvinainen	Metronidatsolin metaboliitti voi värjätä virtsan tummaksi.
	Hyvin harvinainen	Dysuria, kystiitti ja virtsainkontinenssi.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Laskimoon annon jälkeen voi esiintyä suonien seinämien ärsytystä (mukaan lukien tromboflebiittiä). Lihaskipu ja kuume

Sukupuolielimet ja rinnat: sukuelinten Candida-superinfektio on mahdollinen.

Pitkittyneestä hoidosta tai suurista annoksista johtuvat verenkuvan muutokset ja perifeerinen neuropatia häviävät yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Metronidatsolin terapeuttinen leveys on suuri. Syöpätautien kemoterapiassa ja sädehoidon adjuvanttina käytetään jopa 10-kertaisia annoksia antimikrobisiin annoksiin verrattuna. Kun metronidatsolia on annosteltu 6–10 g vuorokaudessa joka toinen päivä, potilaissa on havaittu neurotoksisia vaikutuksia (kouristuksia ja perifeeristä neuropatiaa) 5–7 vuorokauden jälkeen. 10–15 g kerta-annosten jälkeen on ilmennyt pahoinvointia, oksentelua ja ataksiaa. Pienempiin yliannoksiin liittyy lähinnä ylävatsavaivoja. Yliannostuksen jälkeinen hoito on supportiivista. Hemodialyysillä voidaan tarvittaessa nopeuttaa metronidatsolin eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet.

Imidatsolijohdokset. ATC-koodi: J01XD01 ja

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet: nitroimidatsolijohdokset
ATC-koodi: P01AB01.

Metronidatsolilla on bakteereja ja alkueläimiä tuhoavia vaikutuksia, ja se tehoaa anaerobisiin bakteereihin, *Trichomonas vaginalis* -alkueläimeen, ja muihin alkueläimiin (esim. *Entamoeba histolytica* ja *Giardia lamblia*).

Metronidatsoli kuuluu kemialliselta rakenteeltaan nitroimidatsoleihin, joita on käytetty alkueläinten ja anaerobisten bakteerien aiheuttamissa infektioissa. Metronidatsolilla on bakterisidinen vaikutus, joka perustuu bakteerin nukleiinihapposynteesin estoon.

Metronidatsolille herkkiä ovat *Bacteroides*-, *Fusobacterium*-, *Eubacterium*- ja *Clostridium* - lajit. Aerobisiin ja fakultatiivisesti anaerobisiin lajeihin metronidatsolilla ei ole vaikutusta.

Antimikrobinen kirjo:

Seuraavat MIC-arvot erottavat herkät organismit osittain herkistä organismeista, ja osittain herkät organismit resistentteistä organismeista:

Herkät < 4 mg/l ja resistentit > 4 mg/l

Resistenssin esiintyvyys tietyille lajeille saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä. Paikallinen tieto resistenssistä on siksi tarpeen, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Seuraavassa annetaan vain summittaista tietoa mikro-organismien todennäköisestä herkyydestä metronidatsolille.

<i>Luokat</i>
<u>HERKKIÄ</u> <i>Gramnegatiiviset aerobit Helicobacter pylori Anaerobit Bacteroides fragilis Bifidobacterium>>resistenttejä (70 %) Bilophila Clostridium</i>
<i>Clostridium difficile Clostridium perfringens Eubacterium Fusobacterium Peptostreptococcus Prevotella Porphyromonas Veillonella</i>
<u>RESISTENTTEJÄ</u> <i>Grampositiiviset aerobit Actinomyces Anaerobit Mobiluncus Propionibacterium acnes</i>
<u>TEHO PARASIITTEJA VASTAAN</u> <i>Entamoeba histolytica Giardia intestinalis Trichomonas vaginalis</i>

Ristiresistenssiä tinidatsolin kanssa esiintyy.

5.2 Farmakokinetiikka

Terapeuttisena plasmapitoisuutena pidetään tasoa 3-6 µg/ml. Metronidatsolin sitoutumisaste seerumin valkuaisaineisiin on matala n. 11 % ja jakautumistilavuus on 0,6-1,1 l/kg. Se jakautuu nopeasti useimpiin kudoksiin, läpäisee istukan ja erittyy mm. sappeen, rintamaitoon, sylkeen, emätineritteeseen sekä siemennesteeseen. Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat 60-100 % plasmapitoisuuksista. Metronidatsoli penetroituu hyvin abskesseihin.

Metronidatsoli hajoo maksassa oksidatiivisesti (hydroksi- ja happometaboliitit) ja glukuronidoitumalla. Hydroksimetaboliittilla on antimikrobista tehoa ja sen eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2}$ (9-19 h) on hieman pitempi kuin metronidatsolilla (6-10 h). 10–20 % metronidatsolista erittyy virtsaan muuttumattomana, 30–40 % on n. 20 h). Munuaisinsuffiensi hydroksimetaboliitin ja 10-20 % happometaboliitin konjugaatteina.

Alle 8 viikon ikäisillä imeväisillä metronidatsolin eliminaatio on huomattavan hidasta johtuen metaboliareittien kehittymättömyydestä. Tämän jälkeen farmakokinetiikassa ei havaita merkittäviä eroja aikuisiin verrattuna. Ikääntyminen sinällään ei vaikuta metronidatsolin farmakokinetiikkaan.

Maksainsuffiensienssissa metronidatsolin eliminaatio hidastuu ($t_{1/2}$ hidastaa metronidatsolin metaboliittien poistumista huomattavasti. Metronidatsoli ja sen metaboliitit eliminoituvat tehokkaasti hemodialyysissä. Peritoneaalidialyysipotilailla metronidatsolin eliminaatio ei merkittävästi eroa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei olennaista tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa mainittujen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metronidatsoli 5 mg/ml infuusioliuos on yhteensopimaton 10 % glukoosin kanssa. Metronidazol Baxter -infuusionestettä ei pidä sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa ennen käyttöä.

Jos metronidatsoli 5 mg/ml infuusionestettä käytetään yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa, suositellaan toisen lääkeaineen antamista eri aikaan ja eri antotapaa käyttäen.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Infuusiopullo: Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

PVC-infuusiopussi: Pidä suojafolio tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja haihtumiselle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

PP-infuusiopussi: Säilytä alle 30°C. Pidä suojafolio tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja haihtumiselle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Infuusioneste tulee annostella heti pakkauksen avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Infuusiopullo, lasi (tyyppi II) jossa bromobutyylikumitulppa: 1x100 ml, 5x100 ml ja 10x100 ml.

PVC-infuusiopussi jossa HMHDPE-suojafolio: 5x100 ml ja 10x100 ml.
PP- infuusiopussi jossa alumiinisuojaussi: 5 x 100 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Avatun pullon sisältöä ei saa säilyttää myöhempää annostelua varten. Mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kertakäyttöön. Varmista ennen avaamista, että pakkaus on vahingoittumaton.

Tarkasta ennen annostelua, ettei metronidatsoli-infuusionesteessä ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Vain kirkkaita ja värittömiä tai hieman kellertäviä liuoksia saa käyttää.

Metronidatsoli 5 mg/ml infuusionesteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 0,9 % natriumkloridi
- 5 % glukoosi
- 5 % glukoosi - 0,9 % natriumkloridi
- kaliumkloridi 40 mmol/l
- Hartmannin liuos (Ringerin laktaatti).

Mahdolliset lisäantibiootit on annettava erikseen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21704

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.03.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.02.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metronidazol 5 mg/ml

Hjälpämne med känd effekt: natrium 0,135 mmol/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är indicerat för vuxna och barn för följande indikationer:
Behandling och profylax för infektioner orsakade av anaeroba bakterier.

Restriktion för användning: endast för sjukhusbruk.

Hänsyn måste tas till officiella och lokala riktlinjer gällande antibiotikaresistens och antimikrobiell läkemedelsbehandling vid administrering av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och ungdomar

Behandling av infektion orsakad av anaeroba bakterier:

500 mg (100 ml infusionsvätska) var 8:e timme. Infusionsvätskan administreras intravenöst med en maximal hastighet på 5 ml/min, vilket innebär att en infusion tar minst 20 minuter. Patienten ska växla till oral användning så snart som möjligt.

Profylaktisk användning:

500 mg (100 ml infusionsvätska) omedelbart före operation. Infusionsvätskan administreras intravenöst med en maximal hastighet på 5 ml/min, vilket innebär att en infusion tar minst 20 minuter. Dosen kan upprepas var 8:e timme efter behov. Patienten ska växla till oral användning så snart som möjligt.

Urogenital trikomonasinfektion:

2 000 mg som en engångsdos eller 200 mg 3 gånger per dag under 7 dagar eller 400 mg två gånger dagligen under 5 till 7 dagar.

Bakteriell vaginos:

400 mg två gånger dagligen under 5 till 7 dagar eller 2 000 mg som en engångsdos.

Barn under 12 år

Anaeroba infektioner:

Barn från 8 veckor till 12 år: Den konventionella dagsdosen är 20–30 mg/kg/dag, antingen som en engångsdos eller uppdelad på doser om 7,5 mg/kg var 8:e timme. Dagsdosen kan ökas till en nivå på 40 mg/kg beroende på infektionens svårighetsgrad. Behandlingslängden är vanligen 7 dagar.

Spädbarn under 8 veckor: 15 mg/kg per dag antingen som en engångsdos eller uppdelat på doser om 7,5 mg/kg var 12:e timme.

Hos nyfödda barn med gestationsålder < 40 veckor kan ackumulation av metronidazol ske under den första levnadsveckan, varför serumkoncentrationen av metronidazol bör kontrolleras efter några dagars behandling.

Profylax mot postoperativa infektioner orsakade av anaeroba bakterier: Barn under 12 år: 20 till 30 mg/kg som en engångsdos 1 till 2 timmar före operation. Nyfödda med gestationsålder < 40 veckor: 10 mg/kg som en engångsdos före operation.

Urogenital trikomonasinfektion:

Barn under 10 år: 40 mg/kg oralt som en engångsdos eller 15 till 30 mg/kg/dag uppdelat på 2 till 3 doser under 7 dagar. Överskrid inte en dos på 2 000 mg.

Giardiasis:

Barn över 10 år: 2 000 mg en gång dagligen under 3 dagar eller 400 mg 3 gånger per dag under 5 dagar eller 500 mg två gånger dagligen under 7 till 10 dagar.

Barn från 7 till 10 år: 1 000 mg en gång dagligen under 3 dagar. Barn från 3 till 7 år: 600–800 mg en gång dagligen under 3 dagar. Barn från 1 till 3 år: 500 mg en gång dagligen under 3 dagar.

Alternativ dos i milligram per kg kroppsvikt: 15 till 40 mg/kg/dag uppdelat på 2 till 3 doser.

Amöbiasis:

Barn över 10 år: 400–800 mg 3 gånger per dag under 5 till 10 dagar. Barn från 7 till 10 år: 200–400 mg 3 gånger per dag under 5 till 10 dagar.

Barn från 3 till 7 år: 100–200 mg 4 gånger per dag under 5 till 10 dagar.

Barn från 1 till 3 år: 100–200 mg 3 gånger per dag under 5 till 10 dagar. Dosen kan även fastställas baserat på vikt:

35–50 mg/kg/dag uppdelat på 3 doser under 5 till 10 dagar. Överskrid inte en dos på 2 400 mg/dag.

Eradikeringsbehandling av *Helicobacter pylori* hos pediatrika patienter:

Som en del av kombinationsbehandling 20 mg/kg/dag. Överskrid inte en dos på 500 mg två gånger dagligen under 7 till 14 dagar. Officiella riktlinjer för klinisk praxis måste beaktas innan behandlingen påbörjas.

Behandling och profylaktisk användning:

7,5 mg (= 1,5 ml)/kg tre gånger per dag. Patienten ska växla till oral användning så snart som möjligt.

För nyfödda ska dosen av metronidazol minskas. För fullgångna spädbarn rekommenderas en laddningsdos på 15 mg/kg metronidazol. Därefter administreras 7,5 mg/kg var 24:e timme. För prematura spädbarn bör en laddningsdos på 15 mg/kg administreras och därefter 7,5 mg/kg var 48:e timme.

Äldre patienter

Det är inte nödvändigt att ändra dosen av metronidazol om patienten inte har betydligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det är inte alltid nödvändigt att ändra doseringen av metronidazol för en patient med nedsatt njurfunktion.

Det är inte alltid nödvändigt att ändra doseringen av metronidazol för en patient med nedsatt njurfunktion, om patienten behandlas med intermittent peritonealdialys (IPD) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD). Det kan dock vara nödvändigt att minska dosen om metabolitkoncentrationerna är för höga.

För hemodialyspatienter måste en ny dos metronidazol administreras omedelbart efter hemodialys.

Patienter med långt framskriden leverinsufficiens

Om patienten har långt framskriden leverinsufficiens måste dosen minskas och läkemedelskoncentration i serum övervakas.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Om patienten har måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 till 10 ml/min eller serumkreatinin 116 till 565 µmol/l) rekommenderas att doseringsintervallet för metronidazol förlängs till 12 timmar. Om patienten har kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min eller serumkreatinin över 565 µmol/l) bör doseringsintervallet vara 24 timmar. Metronidazol elimineras snabbt vid dialys. En kompensationsdos bör administreras efter hemodialys om patienten får behandling för svår infektion. Dosen för peritonealdialyspatienter är densamma som för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

För att hålla läkemedelskoncentrationerna under kontroll hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas en halvering av dosen metronidazol och eventuellt övervakning av koncentrationen av metronidazol i serum.

Behandlingslängd

För de flesta patienter är en behandling på 7 till 10 dagar tillräcklig, men läkaren kan utöka behandlingsperioden baserat på kliniska och bakteriologiska uppskattningar, t.ex. för att eliminera infektionen från ett område som inte kan dekontamineras eller där det finns risk för endogen återkontaminering på grund av anaeroba patogener från tarmarna, svalget eller genitalområdet.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Som intravenös infusion:

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infusionsvätska ska administreras intravenöst med låg hastighet. En dos på 100 ml ska administreras under minst 20 minuter. 100 ml administreras dock vanligtvis under 60 minuter.

Obs! Metronidazol Baxter 5 mg/ml infusionsvätska ska, liksom annan behandling som innehåller nitroimidazoler, vanligtvis inte pågå under längre tid än 10 dagar.

Användning med andra läkemedel och infusionsvätskor

Metronidazol 5 mg/ml infusionsvätska har visat sig vara kompatibel med följande infusionsvätskor:

- 0,9 % natriumklorid
- 5 % glukos
- 5 % glukos – 0,9 % natriumklorid
- kaliumklorid 40 mmol/l
- Hartmanns lösning (Ringers laktatlösning).

Metronidazol Baxter infusionsvätska kan administreras ensamt eller som en sidoinfusionsvätska samtidigt som ovannämnda infusionsvätskor. Inga specifika inkompatibiliteter har påvisats med dessa infusionsvätskor.

Metronidazol 5 mg/ml infusionsvätska är inkompatibel med 10 % glukos. Metronidazol Baxter infusionsvätska ska inte blandas med andra läkemedel före användning. Eventuella ytterligare antibiotika måste administreras separat.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot metronidazol, andra imidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av metronidazol är kontraindicerad under graviditetens första trimester.

Användning av metronidazol är kontraindicerad om patienten har leverinsufficiens i slutstadiet, hematopoetisk dysfunktion eller någon obehandlad sjukdom i centrala eller perifera nervsystemet.

Överkänslighet mot metronidazol, andra nitroimidazolderivat eller mot något hjälpämne i produkten.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighetsåtgärderna som nämns i avsnitten ”Dosering och administreringsätt” och ”Biverkningar” måste beaktas.

I fall av svår leverskada, hematopoetisk dysfunktion (till exempel granulocytopeni) eller sjukdom i centrala eller perifera nervsystemet ska produkten inte administreras förrän riskerna och nyttan med behandlingen nog har övervägts.

Metronidazol Baxter 5 mg/ml infusionsvätska ska, liksom annan behandling som innehåller nitroimidazoler, vanligtvis inte pågå under längre tid än 10 dagar. Behandlingsperioden får vara längre endast i enskilda fall med strikt definierade indikationer. Behandlingen ska upprepas så sällan som möjligt. Behandlingslängden måste begränsas eftersom biverkningar på mänskliga könsceller inte kan uteslutas och eftersom en ökning av incidensen av vissa tumörer har observerats i djurstudier.

Det är särskilt värdefullt att nogra övervaka patienter som får långtids- (> 7 dagar) eller högdosbehandling med metronidazol samt patienter med sjukdomar som drabbar centrala nervsystemet eller hematologiska sjukdomar. Under högdos- och långtidsbehandling med metronidazol har förekomst av parestesi, delirium, kramper och perifer neuropati rapporterats som tecken på neurotoxicitet. Utveckling av reversibel neutropeni har rapporterats hos 2–4 % av patienter som har fått metronidazol under längre tid än en vecka. Regelbundna blodtester krävs under långvarig behandling.

Diarré under eller efter behandling kan paradoxalt orsakas av pseudomembranös kolit, som kräver omedelbar behandling. I sådana fall ska behandling med metronidazol avbrytas och en lämplig behandling påbörjas (t.ex. oralt vankomycin). Läkemedel som saktar ned peristaltiken är kontraindicerade.

I samband med produkter för systemisk användning som innehåller metronidazol har svår levertoxicitet/akut leverinsufficiens, även med dödlig utgång, rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom. Dessa effekter har debuterat mycket snabbt efter insatt behandling. En noggrann nytta-riskbedömning måste utföras för patienter med Cockaynes syndrom före behandling med metronidazol, och användning av metronidazol ska påbörjas endast om det inte finns några andra behandlingsalternativ. Leverfunktionen ska analyseras strax före behandlingsstarten och övervakas

under hela behandlingen och därefter, tills leverfunktionen ligger på normal nivå eller har återgått till den initiala nivån. Om levervärdena ökar betydligt under behandlingen ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska rådås att omedelbart kontakta läkare om symtom som kan tyda på leverskada uppkommer och att i sådana fall sluta ta metronidazol.

Detta läkemedel innehåller 13,5 mmol (cirka 310 mg) natrium per 100 ml, vilket bör beaktas av patienter som står på natriumfattig kost.

Övervakning:

Regelbunden klinisk övervakning och laboratorieövervakning (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) rekommenderas om patienten får höga doser av läkemedlet, behandlingen är långvarig, patienten har anamnes på blodrubbingar eller patienten har en svår infektion eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Allmänt:

Patienten bör informeras om att metronidazol kan mörkfärga urinen (detta orsakas av en metabolit av metronidazol).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på metronidazol

Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon:

Ökad eliminering av metronidazol minskar dess koncentration i plasma.

Antikoagulantia:

Metronidazol kan öka koncentrationen av antikoagulantia (t.ex. warfarin) i serum och därför förstärka dess effekt. INR-värdet för patienter som behandlas med antikoagulantia ska övervakas noga.

Litium:

Försiktighet måste iakttas när metronidazol och litium administreras samtidigt, eftersom serumkoncentrationerna av litium har befunnits öka.

Effekten av metronidazol på andra läkemedel

Fenytoin:

Metronidazol hämmar metabolismen av fenytoin i levern, och vid samtidig användning bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas och doseringen justeras efter behov.

5-fluorouracil:

Clearance av 5-fluorouracil minskas, vilket ökar toxiciteten för 5-fluorouracil.

Busulfan:

Samtidig behandling med metronidazol kan öka koncentrationerna av busulfan i plasma, vilket kan leda till svår busulfantoxicitet, till exempel sinusoidalt obstruktionssyndrom, gastrointestinal mukositis och venocklusiv leversjukdom.

Disulfiram:

Samtidig administrering av disulfiram kan orsaka delirium.

Övrigt

Alkohol:

Samtidigt bruk av alkohol ska undvikas, eftersom det kan orsaka illamående och kräkningar (antabuseffekt som med disulfiram).

Alkoholhaltiga drycker och läkemedel som innehåller alkohol ska undvikas. Patienter ska rådås att undvika bruk av alkohol under behandling med metronidazol och minst 48 timmar efter avslutad behandling.

Cimetidin hämmar metaboliseringen av metronidazol.

Ciklosporin: Enligt tidigare fall kan samtidig användning av metronidazol och ciklosporin leda till förhöjda koncentrationer av ciklosporin i serum. Ciklosporinkoncentrationer och kreatinivärden bör övervakas.

Kolestyramin kan sakta ned eller hämma absorptionen av metronidazol.

Vekuroniumbromid (icke-depolariserande curareliknande medel): Metronidazol kan förstärka effekterna av vekuroniumbromid.

Laboratorietester:

Bestämning av S-ASAT med spektrofotometri under behandling med metronidazol kan ge alltför låga värden.

Metronidazol kan immobilisera *Treponema pallidum*-bakterier och ge falskt positiva resultat vid Nelson-test.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kliniska data om flera graviditeter och djurstudier har inte visat några teratogena eller toxiska effekter på fostret. Obegränsad administrering av nitroimidazol till modern kan dock medföra karcinogena och mutagena risker för det ofödda eller det nyfödda barnet.

Metronidazol ska därför inte användas under graviditet om det inte är absolut oundvikligt. Användning av metronidazol är kontraindicerad under graviditetens första trimester.

Metronidazol passerar placenta. Den kliniska erfarenheten av användning under graviditet är begränsad. Under graviditet, särskilt under graviditetens första trimestern, ska metronidazol endast användas efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet.

Metronidazol utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandlingen och under 2 till 3 dagar efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metronidazol Baxter har begränsad effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Metronidazol påverkar normalt inte prestationsförmågan i trafiken, men dess biverkningar kan minska förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Därför bör patienten inte framföra fordon eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad är liknande hos barn och vuxna.

Mycket vanliga: >1/10

Vanliga: >1/100 och <1/10

Mindre vanliga: >1/1 000, <1/100

Sällsynta: >1/10 000, <1/1 000

Mycket sällsynta: <1/10 000

Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos och trombocytopeni (se avsnitt 4.4). Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni. Blodrubbingar är vanligtvis reversibla, men dödsfall har rapporterats.
-------------------------	-----------	--

Immunsystemet	Mycket sällsynta	Svåra akuta allergiska reaktioner (från anafylaktiska reaktioner till anafylaktisk chock) kan förekomma.
Ögon	Mycket sällsynta	Dubbelsyn, myopi.
Psykiska störningar	Sällsynta	Delirium, irritabilitet, depression. Hallucinationer, psykotiska effekter.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Huvudvärk, dåsighet, sömnlöshet, ataxi, neuropatier, kramper och andra neurotoxiska effekter.
Magtarmkanalen	Vanliga	Obehaglig metallsmak i munnen, stickningar i tungan, inflammation i munslemhinnan (stomatit). Tunginflammation och muntorrhet. Illamående, kräkningar, aptitlöshet, diarré.
	Mycket sällsynta	Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4).
Lever och gallvägar	Sällsynta	Onormala leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjda nivåer av aminotransferas och bilirubin i serum), kolestatisk hepatit, gulsot.
	Mycket sällsynta	Pankreatit.
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, urtikaria, erythema multiforme, Quinckes ödem, pustulos.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Myalgi, ledsmärta.
Njurar och urinvägar	Sällsynta	En metabolit av metronidazol kan mörkfärga urinen.
	Mycket sällsynta	Dysuri, cystit och urininkontinens.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Efter intravenös administrering kan irritation av venväggarna förekomma (bland annat tromboflebit). Myalgi och feber.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Superinfektion med candida i genitalierna kan förekomma.

Förändringar av blodvärden och perifer neuropati orsakad av långvarig behandling eller höga doser försvinner vanligtvis efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Metronidazol har ett brett terapeutiskt fönster. Vid kemoterapi och som adjuvans till strålbehandling av cancerpatienter är doserna upp till 10 gånger högre än antimikrobiella doser. När 6 till 10 g metronidazol per dag administrerades varannan dag observerades neurotoxiska effekter (kramper och perifer neuropati) hos patienter efter 5 till 7 dagar. Efter engångsdoser på 10 till 15 g förekom illamående, kräkningar och ataxi. Mindre överdoser förknippas främst med dyspepsi. Behandlingen efter en överdos är stödjande. Hemodialys kan användas för att påskynda elimineringen av metronidazol vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk.
Imidazolderivat. ATC-kod: J01XD01 och
Farmakoterapeutisk grupp: Antiprotozoiska medel: nitroimidazolderivat.
ATC-kod: P01AB01.

Metronidazol har antibakteriella och antiprotozoiska effekter och är effektivt mot anaeroba bakterier, *Trichomonas vaginalis* och andra protozoer (t.ex. *Entamoeba histolytica* och *Giardia lamblia*).

Baserat på den kemiska strukturen tillhör metronidazol gruppen nitroimidazoler, som har använts för infektioner orsakade av protozoer och anaeroba bakterier. Metronidazol har en bakteriedödande effekt som beror på hämning av bakteriernas nukleinsyresyntes.

Arter som är känsliga för metronidazol är bland annat *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium* och *Clostridium*. Metronidazol påverkar inte aeroba eller fakultativt anaeroba arter.

Antimikrobiellt spektrum:

De MIC-brytpunkter som skiljer känsliga från intermediärt känsliga organismer samt intermediärt känsliga från resistent organismer är följande:
känsliga < 4 mg/l och resistent > 4 mg/l.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för valda arter. Lokal information om resistens är därför önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Denna information ger endast ungefärlig vägledning om sannolikheten för huruvida mikroorganismer kommer att vara känsliga för metronidazol eller inte.

<i>Kategorier</i>
<u>KÄNSLIGA</u> <i>Gramnegativa aeroba Helicobacter pylori Anaeroba Bacteroides fragilis Bifidobacterium>>resistent (70 %) Bilophila Clostridium</i>
<i>Clostridium difficile Clostridium perfringens Eubacterium Fusobacterium Peptostreptococcus Prevotella Porphyromonas Veillonella</i>
<u>RESISTENTA</u> <i>Grampositiva aeroba Actinomyces Anaeroba Mobiluncus Propionibacterium acnes</i>
<u>ANTIPARASITISK AKTIVITET</u> <i>Entamoeba histolytica Giardia intestinalis Trichomonas vaginalis</i>

Korsresistens med tinidazol förekommer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den terapeutiska plasmakoncentrationen anses vara 3 till 6 µg/ml. Graden av bindning till serumproteiner hos metronidazol är låg, cirka 11 %, och distributionsvolymen är 0,6 till 1,1 l/kg. Det distribueras snabbt i de flesta vävnader, passerar placenta och utsöndras i t.ex. galla, bröstmjölk, saliv, vaginalsekret och sperma. Koncentrationerna i cerebrospinalvätskan är 60 till 100 % av plasmakoncentrationerna. Metronidazol penetrerar abscesser väl.

Metronidazol metaboliseras i levern genom oxidering (hydroxi- och syrametaboliter) och genom glukuronidering. Hydroximetaboliten har en antimikrobiell effekt och dess halveringstid för

eliminering $t_{1/2}$ (9 till 19 h) är något längre än för metronidazol (6 till 10 h). 10–20 % av metronidazol utsöndras i urinen i oförändrad form, 30–40 % som konjugat av hydroximetabolit och 10–20 % som konjugat av syrametabolit.

Hos spädbarn under 8 veckor sker elimineringen av metronidazol mycket långsamt eftersom de metabola vägarna är outvecklade. Därefter finns inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken jämfört med vuxna. Enbart åldrande påverkar inte farmakokinetiken hos metronidazol.

Vid nedsatt leverfunktion går elimineringen av metronidazol långsammare ($t_{1/2}$ är cirka 20 h). Vid nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen av metaboliterna av metronidazol avsevärt. Metronidazol och dess metaboliter eliminerar effektivt vid hemodialys. Hos peritonealdialyspatienter skiljer sig inte elimineringen av metronidazol signifikant från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inget relevant utöver informationen i övriga avsnitt i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Dinatriumfosfat, vattenfritt
Citronsyramonohydrat
Vatten till injektionsvätska, lösning

6.2 Inkompatibiliteter

Metronidazol 5 mg/ml infusionsvätska är inkompatibel med 10 % glukos. Metronidazol Baxter infusionsvätska ska inte blandas med andra läkemedel före användning.

Om metronidazol 5 mg/ml infusionsvätska används i kombination med andra antimikrobiella medel bör det andra läkemedlet ges vid en annan tidpunkt och via en annan administreringsväg.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Flaska med infusionsvätska: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

PVC-påse med infusionsvätska: Tillslut skyddsfolien väl. Ljuskänsligt och känsligt mot avdunstning. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

PP-påse med infusionsvätska: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut skyddsfolien väl. Ljuskänsligt och känsligt mot avdunstning. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Infusionsvätskan ska administreras omedelbart efter att förpackningen har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska med infusionsvätska, glas (typ II) med propp av bromobutylgummi: 1 x 100 ml, 5 x 100 ml och 10 x 100 ml.

PVC-påse med infusionsvätska med skyddsfolie av HMHDPE: 5 x 100 ml och 10 x 100ml.

PP-påse med infusionsvätska med skyddspåse av aluminium: 5 x 100ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i en öppnad flaska ska inte behållas för senare administrering. Eventuell kvarvarande lösning ska kasseras. Endast för engångsbruk. Kontrollera att förpackningen är oskadad innan du öppnar den.

Inspektera före administrering att metronidazol infusionsvätska inte innehåller några synliga partiklar och att färgen är oförändrad. Endast en klar och färglös eller svagt gulaktig lösning ska användas.

Metronidazol 5 mg/ml infusionsvätska har visat sig vara kompatibel med följande infusionsvätskor:

- 0,9 % natriumklorid
- 5 % glukos
- 5 % glukos – 0,9 % natriumklorid
- kaliumklorid 40 mmol/l
- Hartmanns lösning (Ringers laktatlösning).

Eventuella ytterligare antibiotika måste administreras separat.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21704

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 mars 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 09 februari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.10.2020