

LIITE 1
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusionestettä sisältää 5 mg metronidatsolia.

100 ml infuusionestettä sisältää 500 mg metronidatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml infuusionestettä sisältää 0,135 mmol (tai 3,10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä vesiliuos, ei näkyviä hiukkasia.

pH on 4,50–6,00.

Osmolariteetti 270–320 mosmol/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metronidatsolia käytetään seuraavien metronidatsolille herkkien mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon:

- anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito (esim. maksapaiseet, vatsan märkäpesäkkeet, vatsakalvontulehdus, sapsen infektiot ja synnytykseen liittyvät ja gynekologiset infektiot)
- gastrointestinaalisten leikkausten jälkeisten anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden profylaksia
- vakava suoliston tai maksan amebiaasi

Aerobisten ja anaerobisten bakteerien aiheuttamiin sekainfektioihin on annettava aerobisten bakteerien aiheuttaman infektion hoitoon tarkoitettua antibioottia Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -lääkevalmisteen lisäksi.

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito:

Aikuiset: Aloitusannos on 15 mg/painokilo, ja sen jälkeen annetaan 7,5 mg/painokilo 8 tunnin välein, yleensä 7–10 päivää.

(Sama annos voidaan antaa suun kautta, jos potilas pystyy ottamaan lääkkeitä suun kautta).

Leikkausten jälkeisten infektioiden profylaksia:

Hoidon on oltava lyhytaikainen. Se rajoittuu yleensä perioperatiiviseen 24 tunnin jaksoon, eikä se saa koskaan kestää yli 48 tuntia.

Aikuiset: 15 mg/painokilo, infusoidaan 30–60 minuutin sisällä. Infuusion on oltava suoritettu tuntia ennen leikkausta. Leikkauksen jälkeen annetaan 7,5 mg/painokiloa kohti 8 tunnin välein.

Amebiaasi:

Aikuiset, nuoret ja yli 10-vuotiaat lapset: 500–750 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan.

7–10-vuotiaat lapset: 200–400 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan

3–7-vuotiaat lapset: 100–200 mg 4 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan

1–3-vuotiaat lapset: 100–200 mg 3 kertaa päivässä 5–10 päivän ajan

Metronidatsolin antaminen ei sulje pois maksan ameban aiheuttaman maksapaiseen tyhjentämistarvetta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse vähentää, ks. kohta 5.2.

Keinomunuaishoitoa saavilla potilailla metronidatsolin tavanomainen annos annetaan keinomunuaishoidon jälkeen dialyysipäivinä, jotta voidaan kompensoida metronidatsolin karkaamista menettelyn aikana.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Koska vakavassa maksan vajaatoiminnassa puoliintumisaika seerumissa on pidempi ja plasmapuhdistuma hidastuu, vakavia maksasairauksia sairastaville potilaille on annettava matalampia annoksia (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suonensisäinen käyttö.

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -lääkevalmiste annetaan hitaana suonensisäisenä infuusiona.

Metronidatsolia annetaan parenteraalisesti vain sellaisille potilaille, jotka eivät pysty ottamaan lääkkeitä suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille imidatsolin johdannaisille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa metronidatsolia potilaille, joilla on verisairaushistoriaa. Tällaisilla potilailla on seurattava leukosyyttien määrää.

Jos potilaalla ilmenee vakavia yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaktinen sokki; ks. myös kohta 4.8), Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -lääkevalmisteen antaminen on lopetettava välittömästi, ja ammattitaitoisen hoitohenkilöstön on aloitettava vakiintunut ensiapuhoido.

Hoito metronidatsolilla tai muilla nitroimidatsoleja sisältävillä lääkkeillä ei saa kestää yli 10 päivää. Hoitojaksoa voidaan pidentää vain tietyissä erityisissä tapauksissa ja vain, jos se on välttämätöntä, ja lisäksi tarvitaan asianmukaista kliinistä ja laboratorioseurantaa. Toistuvia hoitoja on vältettävä mahdollisuuksien mukaan, ja niiden on rajoituttava vain tiettyihin erityisiin tapauksiin. Näitä rajoituksia on noudatettava tiukasti, koska metronidatsolin aiheuttamaa mutageenistä vaikutusta ei voida poissulkea varmasti ja koska eläinkokeissa on havaittu tiettyjen kasvaimien määrän lisääntymistä.

Jos pitkittynyt metronidatsolihoito on tarpeen, potilaalle on tehtävä säännöllisesti verikokeita, joissa kiinnitetään erityistä huomiota leukosyyttien määrään. Potilaita on seurattava mahdollisten haittavaikutusten, kuten perifeerisen neuropatian, puutumisen, ataksian, huimauksen tai epileptisten

kouristusten varalta.

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.

Jos potilaalla on aktiivinen tai krooninen vakava ääreis- tai keskushermoston sairaus, metronidatsolia saa antaa varovaisuutta noudattaen vain, jos odotetut hyödyt ovat selvästi suurempia kuin mahdolliset riskit, koska nämä sairaudet voivat pahentua.

Hoidon aikana tai sitä seuraavien viikkojen aikana ilmaantunut vaikea, jatkuva ripuli voi johtua pseudomembranoottisesta koliitista, useimmiten *clostridium difficile*n aiheuttamana (ks. kohta 4.8). Tämä suolistosairaus, jota antibioottihoito edistää, voi olla henkeä uhkaava ja se edellyttää välitöntä hoitoa. Peristaltiikkaa hidastavia lääkkeitä ei saa käyttää.

Iäkkäät henkilöt sietävät hyvin metronidatsolia. Erään farmakokineettisen tutkimuksen vuoksi suositellaan kuitenkin varovaisuutta annettaessa suuria annoksia iäkkäille potilaille.

Virtsan väri saattaa tummua metronidatsolihoidon aikana (metronidatsolin metaboliitin vuoksi).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa metronidatsolia potilaille, joilla on hepaattinen enkefalopatia.

Potilailla, joilla on palautumaton maksakirroosi, tavanomainen annos on puolitettava kohonneen haittavaikutusriskin vuoksi.

100 ml lääkevalmistetta sisältää 13,5 mmol (tai 310 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariinityypiset)

Maksan alentuneen metabolian aiheuttama veren hyytymistä ehkäisevän vaikutuksen tehostuminen ja lisääntynyt verenvuotovaara. Yhteiskäytössä protrombiiniaikaa on seurattava tiheämmin, ja antikoagulanttihoitoa on mukautettava metronidatsolihoidon aikana.

Litium

Metronidatsoli voi lisätä plasman litiumtasoja. Litiumhoitoa saavilla potilailla on seurattava litiumin, kreatiniinin ja elektrolyyttien pitoisuuksia plasmassa metronidatsolihoidon aikana.

Syklosporiini

Yhtäaikainen käyttö voi lisätä syklosporiinin pitoisuuksia seerumissa. Jos yhtäaikainen käyttö on välttämätöntä, seerumin syklosporiinia ja seerumin kreatiniinia on seurattava tarkasti.

Fenobarbitaali ja fenytoiini

Fenobarbitaali ja fenytoiini nopeuttavat metronidatsolin metaboliaa, mikä johtaa alentuneeseen metronidatsolipitoisuuteen plasmassa. Metronidatsoli voi vähentää fenytoiinin kokonaispuhdistumaa, mikä johtaa pidempään fenytoiinin eliminaation puoliintumisaikaan.

Simetidiini

Simetidiini estää metronidatsolin metaboliaa ja johtaa plasman metronidatsolipitoisuuksien kohoamiseen.

5-fluorourasiili

Metronidatsoli heikentää samanaikaisesti annetun 5-fluorourasiilin puhdistumaa, jolloin toksisuus lisääntyy.

Alkoholi

Yhtäaikainen alkoholin käyttö aiheuttaa disulfiraamin kaltaisia reaktioita, kuten punoitusta, oksentelua ja sydämen tiheälyöntisyyttä. Metronidatsolin ja alkoholijuomien tai alkoholia sisältävien lääkkeiden yhtäaikaista käyttöä tulee välttää.

Disulfiraami

Potilailla, joille on annettu yhtä aikaa metronidatsolia ja disulfiraamia, on havaittu psykoottisia reaktioita. Yhtäaikaista käyttöä tulee välttää.

Amiodaroni

Metronidatsolin ja amiodaronin yhtäaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu QT-välin pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. QT-välin seuranta EKG:llä voi olla tarpeen, kun amiodaronia käytetään samanaikaisesti metronidatsolin kanssa. Avohoidossa olevia potilaita on kehoitettava hakeutumaan hoitoon, jos heillä esiintyy kääntyvien kärkien takykardian oireita, kuten huimausta, sydämentykytystä tai pyörtymistä.

Busulfaani

Metronidatsolin ja busulfaanin samanaikainen käyttö voi lisätä merkittävästi plasman busulfaanipitoisuuksia. Interaktion mekanismia ei ole kuvattu. Metronidatsolin ja busulfaanin yhtäaikaista käyttöä tulee välttää, koska kohonneet busulfaanipitoisuudet plasmassa voivat johtaa vakavaan toksisuuteen ja kuolleisuuteen.

Karbamatsepiini

Metronidatsoli voi estää karbamatsepiinin metaboliaa ja siten suurentaa sen pitoisuuksia plasmassa.

Ehkäisyvalmisteet

Eräät antibiootit voivat poikkeustapauksissa heikentää ehkäisytablettien tehoa vaikuttamalla steroidikonjugaattien bakteerihydrolyysiin suolessa ja siten alentaa konjugoitumattoman steroidin takaisinmetytymistä. Tällöin aktiivisen steroidin pitoisuus plasmassa vähenee. Tämä epätavallinen interaktio voi ilmaantua naisille, joilla erittyy suuri määrä steroidikonjugaatteja sapon kautta. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehon alenemisesta erilaisten antibioottien, kuten ampisilliinin, amoksisilliinin, tetrasykliinien ja myös metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia.

Mykofenolaattimofetiili

Valmisteet, jotka muuttavat ruoansulatuskanavan mikrobikasvustoa (esim. antibiootit) voivat vähentää mykofenolihappoa sisältävien suun kautta annettujen valmisteiden biologista hyötyosuutta.

Mykofenolaattimofetiilin ja anti-infektiivisten aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan, että mykofenolihapon immunosuppressiivisen tehon mahdollista alenemista seurataan tarkasti kliinisesti sekä laboratoriotestein.

Takrolimuusi

Metronidatsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö voi lisätä takrolimuusin pitoisuutta veressä. Mekanismin on arvioitu olevan takrolimuusin CYP 3A4-entsyymivälitteisen metabolian estyminen maksassa. Erityisesti metronidatsolihoito alussa tai loputtua potilailta, joita hoidetaan takrolimuusilla, on määritettävä useasti takrolimuusin pitoisuudet veressä sekä munuaisten toiminta, ja tarvittaessa muutettava annosta.

Vaikutus laboratoriotesteihin

Metronidatsoli häiritsee aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alaniiniaminotransferaasin (ALAT), laktaattidehydrogenaasin (LDH), triglyseridien ja glukosiheksokinaasin entsyymi-spektrofotometristä määrittystä ja johtaa alentuneisiin arvoihin (mahdollisesti nolla-arvoihin).

Metronidatsolilla on korkea absorbanssi sillä aallonpituudella, jolla nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi (NADH) määritetään. Siksi metronidatsoli saattaa peittää kohonneet maksaentsyymipitoisuudet, kun mittauksessa käytetään pääteasteissa tapahtuvaan pelkistyneen NADH:n vähenemiseen perustuvaa jatkuvan virtauksen menetelmää. Epätavallisen alhaisia maksaentsyymipitoisuuksia, myös nollapitoisuuksia, on raportoitu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metronidatsoli läpäisee istukan ja kulkeutuu nopeasti sikiön verenkiertoon. Metronidatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tai ei lainkaan tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä lisääntymisikäisille naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Ks. myös ”Ehkäisyvalmisteet” kohdassa 4.5.

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -valmistetta saa antaa vain vakavien henkeä uhkaavien infektioiden hoitoon, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole. Toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste -valmistetta voidaan antaa myös muiden infektioiden hoitoon, mikäli odotetut hyödyt ovat selvästi suurempia kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Metronidatsoli/metaboliitit kulkeutuvat äidinmaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/vauvoihin ovat todennäköisiä.

Imetys on keskeytettävä Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos -hoidon ajaksi. Metronidatsolin pitkittyneen puoliintumisajan vuoksi imetystä ei saa myöskään aloittaa uudelleen ennen kuin 2–3 vuorokautta on kulunut metronidatsolihoitoon päättymisestä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet vain, että metronidatsolilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus urosten lisääntymiselimiin, kun eläimille on annettu paljon ihmisille suositeltua annosta suurempia annoksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on varoitettava sekavuuden, huimauksen, aistiharhojen, kouristusten ja väliaikaisten silmähäiriöiden mahdollisuudesta, ja heitä on kehoitettava välttämään ajamista tai koneiden käyttöä, jos näitä oireita ilmenee. Mahdolliset yhteisvaikutukset disulfiraamin ja/tai alkoholin kanssa on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ilmaantuu pääasiassa pitkittyneen käytön tai suurten annosten yhteydessä. Tavallisimmat havaitut vaikutukset ovat pahoinvointi, epätavalliset makutunteukset ja pitkäkestoisessa hoidossa neuropatian vaara.

Alla olevassa luettelossa haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100, < 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\,000, < 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\,000$

Tuntematon: (Esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

Infektiot ja loistartunnat

Yleiset: Candida-superinfektio (esim. sukuelinten infektiot)

Harvinaiset: Pseudomembranoottinen koliitti, joka voi ilmetä hoidon aikana tai sen jälkeen vaikeana, jatkuvana ripulina.

Veri- ja imukudossjärjestelmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: granulositytopenia, agranulositytoosi, pansytopenia ja trombositytopenia.

Tuntematon: leukopenia, aplastinen anemia.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Harvinaiset: Vakavat, akuutit, systeemiset yliherkkyysoireet: anafylaktisista reaktioista anafylaktiseen sokkiin.

Vakavat ihoreaktiot, ks. jäljempänä ”Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt”

Näihin vakaviin reaktioihin tarvitaan välitöntä hoitoa. Ks. kohta 4.4.

Tuntematon: Lievät tai kohtalaiset yliherkkyysoireet, esim. ihoreaktiot (ks. jäljempänä ”Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt”) angioödeema, kuume.

Psykiatriset häiriöt

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset häiriöt, kuten sekavuus ja aistiharhat.

Tuntematon: Masennus

Hermoston häiriöt

Hyvin harvinaiset: Päänsärky, kouristukset, huimaus, pyöräytyminen, ataksia, letargia, puhevaikeudet. Suurten annosten yhteydessä on havaittu enkefalopatiaa. Jos potilaalle ilmaantuu keskushermoston oireita, hoito on keskeytettävä välittömästi.

Tuntematon: Uneliaisuus tai unettomuus, lihasten nykiminen, kouristukset, perifeerinen sensorinen neuropatia

Aseptinen aivokalvontulehdus

Jos kouristuksia tai merkkejä perifeerisestä neuropatiasta tai enkefalopatiasta ilmenee, on otettava heti yhteyttä lääkäriin. Ks. kohta 4.4.

Silmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: Tilapäiset näköhäiriöt, kuten diplopia, myopia.

Tuntematon: Okulogyriininen kriisi, optinen neuropatia/näköhermon tulehdus.

Sydänhäiriöt

Harvinaiset: Muutokset EKG:ssä, kuten T-aallon madaltuminen.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Tuntematon: Ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suutulehdus, kielitulehdus, suun limakalvon tulehdus, metallinen maku suussa, makuaistin häiriöt, anoreksia, suun kuivuus, äärimmäisissä tapauksissa palautuva haimatulehdus, kitkeränmakuiset röyhtäisyt, kielen karheus. Nielemisvaikeudet (johtuvat metronidatsolin vaikutuksista keskushermostoon).

Maksan ja sapen häiriöt

Hyvin harvinaiset: palautuva, epänormaali maksan toiminta ja kolestaattinen hepatiitti.

Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt

Hyvin harvinaiset: Allergiset ihoreaktiot, esim. kutina, nokkosihottuma
Stevens-Johnsonin oireyhtymä,

Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Kahteen viimeiseen reaktioon tarvitaan välitöntä hoitoa.

Tuntematon: *Erythema multiforme*

Luuston, lihasten ja sidekudosten häiriöt
Hyvin harvinaiset: Artralgia, myalgia

Munuaisten ja virtsateiden häiriöt

Melko harvinaiset: Virtsan tumma väri (johtuu metronidatsolin metaboliitista)
Tuntematon: Dysuria, kystiitti

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Suonensisäisen annon jälkeen voi esiintyä suonien ärsytystä (mukaan lukien tromboflebiitti), voimattomuutta, kuumetta

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat lapsilla samoja kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty haitta tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [seuraavalle taholle:](#)

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Itsemurhayritysten ja tahattomien yliannostusten yhteydessä on raportoitu suun kautta otettuja enintään 12 gramman metronidatsolin kerta-annoksia. Oireisiin kuului oksentamista, ataksiaa ja lievää ajan ja paikan tajun hämärtymistä.

Metronidatsolin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vastalääkettä. Epäillyissä suurissa yliannostustapauksissa aloitetaan oireenmukainen hoito ja tukihoitotoimenpiteet. Metronidatsoli saadaan tarvittaessa poistettua tehokkaasti hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, imidatsolijohdokset, ATC-koodi: J01XD01

Vaikutusmekanismi

Metronidatsolilla ei itsessään ole vaikutusta. Se on stabiili yhdiste, joka pystyy tunkeutumaan mikro-organismeihin. Metronidatsolista muodostuu anaerobisissa olosuhteissa DNA:han vaikuttavia nitrosoradikaaleja mikrobialisessa pyruvaatti-ferredoksiini-oksidoreduktaasissa ferredoksiiniin ja flavodoksiiniin hapetuksessa. Nitrosoradikaalit muodostavat DNA:n emäsparien kanssa addukteja, mikä johtaa DNA-ketjun rikkoutumiseen ja sen seurauksena solujen kuolemaan.

Farmakodynamiikan ja farmakokinetiikan suhde

Metronidatsolin tehokkuus riippuu pääasiassa kyseessä olevan mikro-organismin seerumin maksimipitoisuuden (C_{max}) ja pienimmän bakteerin kasvun estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

Raja-arvot

Metronidatsolin testauksessa käytetään tavanomaisia laimennussarjoja. Seuraavat MIC-arvot erottavat herkät ja resistentit mikro-organismit toisistaan:

EUCAST-komitean (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) antamat raja-arvot, jotka erottavat herkät (S) ja resistentit (R) organismit toisistaan seuraavasti:

S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l

Mikrobilääkehoidon kohteet

- Yleisesti herkät lajit (yli 90 %):

Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*

- Resistentit lajit (noin 50 %):

Propionibacterium, *Actinomyces*, *Mobiluncus*

- Lajit, jotka eivät ole aina herkkiä (prosenttiosuus vaihtelee; herkkyyttä ei voida määrittää ilman antibiogrammia):

Bifidobacterium, *Eubacterium*

- Antiparasiittinen vaikutus:

Entamoeba histolytica, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Metronidatsolia on käytetty pitkään virtsa- ja sukupuolielinten trikomonasinfektioiden sekä amebiaasin ja giardiaasin hoitoon. Metronidatsoli tehoaa myös obligatorisesti anaerobisiin bakteereihin, joiden pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus ja pienin bakterisidinen pitoisuus ovat hyvin lähellä, jolloin hoito vaikuttaa nopeasti. Metronidatsolilla ei ole vaikutusta aerobisiin mikro-organismeihin.

Kliiniset kokemukset ovat osoittaneet, että potilaat sietävät hyvin metronidatsolia. Sen pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa ovat paljon korkeampia kuin onnistuneeseen mikrobilääkehoitoon tarvitaan. Lisäksi metronidatsoli läpäisee veri-aivoesteen, ja sen terapeuttiset pitoisuudet ovat erityisen korkeita useimmissa ruumiinnesteissä (esim. sylki, sappineste, virtsa, lapsivesi, maito ja paiseiden mätä).

Resistenssimekanismit metronidatsolille

Resistenssimekanismeja metronidatsolille ymmärretään vasta osittain.

H. pylori -bakteerilla resistenssi metronidatsolille johtuu NADPH-nitroreduktaasia koodaavan geenin mutaatioista. Nämä mutaatiot johtavat aminohappojen vaihtumiseen, jolloin entsyymistä tulee inaktiivinen. Tällöin metronidatsolin aktiivointia aktiiviseksi nitrosoradikaaliksi ei tapahdu.

Erällä metronidatsolille resistenteillä *Bacteroides*-kannoilla on geenejä, jotka koodaavat nitroimidatsoleja aminoimidatsoleiksi muuntavia nitroimidatsolireduktaaseja. Siksi antibakteeristen nitrosoradikaalien muodostuminen estyy.

Metronidatsolin ja muiden nitroimidatsolin johdannaisten (tinidatsoli, ornidatsoli, nimoratsoli) välillä on täydellinen ristiresistenssi.

Yksittäisten lajien hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella alueen ja ajankohdan mukaan. Siksi paikallisia resistenssiä koskevia tietoja on oltava saatavilla erityisesti vakavien infektioiden asianmukaista hoitoa varten. Mikäli metronidatsolin tehokkuudesta on epäilyksiä paikallisen resistenssitilanteen takia, asiaan tarvitaan asiantuntijoiden apua. Erityisesti vakavissa infektioissa tai hoidon epäonnistuessa on tarpeen tehdä mikrobiologinen diagnoosi, johon kuuluu mikro-organismien lajin ja sen metronidatsoliherkkyyden määrittäminen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun metronidatsolia annetaan suonensisäisenä infuusiona 500 mg kerta-annoksena, keskimääräinen pitoisuus plasmassa 20 minuutin kuluttua on 18 µg/ml.

Kun metronidatsolia infusoidaan 8 tunnin välein, keskimääräinen pitoisuus plasmassa on 18 µg/ml.

Kun metronidatsolia infusoidaan 12 tunnin välein, keskimääräinen pitoisuus plasmassa on 13 µg/ml.

Jakautuminen

Metronidatsoli jakaantuu nopeasti ja tehokkaasti keuhkoihin, munuaisiin, maksaan, ihoon, sappeen, sylkeen, ruumiinnesteisiin ja emättimen nesteisiin.

Metronidatsoli läpäisee istukan ja kulkeutuu äidinmaitoon.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on alle 10 %.

Biotransformaatio

Metronidatsoli metaboloituu kahteen metaboliittiin, joilla on 10–30 % lähtöyhdisteen antibakteerisesta toiminnasta.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 8–10 tuntia.

Noin 60–80 % metronidatsolista erittyy virtsaan, joista noin 20 % muuttumattomana yhdisteenä. Se muuttaa virtsan värin punaiseksi tai ruskeaksi.

Pieniä määriä metronidatsolia (6–15 %) erittyy ulosteisiin.

Metronidatsoli poistuu nopeasti hemodialysillä, jolloin puoliintumisaika vähenee 2,5 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metronidatsoli on osoittautunut mutageeniseksi bakteereissa *in vitro* -tutkimuksissa.

In vivo -tutkimuksissa metronidatsoli ei tuottanut mikrotumia luuytimen polykromaattisissa punasoluissa hiirillä, jotka saivat metronidatsolia vatsaonteloon enintään 1500 mg/kg annoksina tai suun kautta enintään 2000 mg/kg annoksina. Näillä annoksilla ei havaittu selviä merkkejä kliinisestä toksisuudesta.

Viljelyissä ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä metronidatsoli ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia edes korkeimmissa testatuissa pitoisuuksissa (10 mM), metabolisella aktivoinnilla tai ilman.

Metronidatsolin karsinogeenistä potentiaalia tutkittiin rotilla, hiirillä ja hamstereilla. Nämä tutkimukset osoittivat, että suun kautta annettuna metronidatsoli lisäsi hiirillä keuhkokasvaimien määrää ja rotilla muiden kasvainten, kuten maksakasvainten, määrää. Sen sijaan kaksi hamstereilla tehtyä koko eliniän kestänyttä karsinogeenisuustutkimusta eivät vahvistaneet näitä havaintoja. Eräässä tutkimuksessa havaittiin merkittävää UV-säteilyn aiheuttamien ihokasvainten määrän lisääntymistä karvattomilla hiirillä, jotka saivat metronidatsolia vatsaonteloon (15 mcg/painogramma päivässä, 28 viikon ajan).

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä tai muita alkiotoksisia vaikutuksia.

Kun metronidatsolia on annettu rotille toistuvasti 26–80 viikon ajan, kivensten ja eturauhasen rappeutumista on havaittu vain suurten annosten yhteydessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (pH:n säätämistä varten)

Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätämistä varten)

Injektioissa käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pullo on valmistettu pientiheyspolyeteenistä (PE-LD) ilman lisäaineita. Pullo on muodostettu, täytetty ja suljettu yhdessä jatkuvassa työjaksossa blow-fill-seal-tekniikan avulla. Pullon suun ulkopuolelle on kiinnitetty kumilevy polyeteenikorkilla. Korkki on suunniteltu kaksiporttiseksi korkiksi, jossa on yksi portti lääkkeiden lisäämistä varten ja yksi portti infuusiolinjaa varten.

Yhdessä laatikossa on 1 tai 10 pulloa.

1 x 100 ml, 10 x 100 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitukset hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia. Yhtä käyttökertaa varten. Mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Saa käyttää vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää ja pullo ja korkki ovat vahingoittumattomia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

VIOSER S.A.
Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa
Taxiarches, Trikala, 42100 Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33833

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.07.2018