

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metronidazole Braun 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

natriumkloridia 7,4 mg

dinatriumfosfaattidodekahydraattia 1,5 mg

Elektrolyyttisisältö mmol/1000 ml: Na<sup>+</sup> 135, Cl 127

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä vesiliuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Anaerobisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset ja gynekologiset infektiot. Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden estohoito ennen vatsaleikkausta.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Metronidazole Braun -infuusioneste annetaan laskimoon nopeudella 5 ml/min (20 minuutin aikana 100 ml), ja se voidaan antaa yhdessä muiden parenteraalisten valmisteiden kanssa tai erikseen. Metronidazole Braun -infuusioliuosta ei saa sekoittaa muiden infuusioliuosten kanssa.

*Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden estohoito*

*Aikuiset:* 1500 mg (300 ml) kerta-annoksena ennen leikkauksen aloittamista.

*Lapset:* 20 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkauksen aloittamista.

*Vastasyntyneet,* joiden gestaatioikä on < 40 viikkoa: 10 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

*Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito*

*Aikuiset:* 1500 mg (300 ml) kerta-annoksena ensimmäisenä hoitopäivänä, minkä jälkeen 1000 mg (200 ml) päivässä kerta-annoksena. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 500 mg (100 ml) 8 tunnin välein.

*Yli 8 viikon ikäiset lapset:* 20 mg/kg päivässä kerta-annoksena tai jaettuna kolmeen 7,5 mg/kg annokseen 8 tunnin välein.

Alle 8 viikon ikäiset *lapset*: 15 mg/kg päivässä kerta-annoksena tai 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Vastasyntyneillä, joiden gestaatioikä on < 40 viikkoa, metronidatsoli saattaa kertyä elimistöön ensimmäisen elinviikon aikana. Pitoisuutta seerumissa pitää sen vuoksi seurata muutaman päivän hoidon jälkeen, jos mahdollista. Sekainfektioissa (aerobinen/anaerobinen) metronidatsoli annetaan tavallisesti yhdistelmänä aerobisiin bakteereihin tehoavan antibiootin kanssa.

Hoidon tavanomainen kesto on 7–14 päivää.

### 4.3 Vasta-aiheet

Suurten annosten käytössä veren dyskrasia ja aktiivinen neurologinen sairaus. Yliherkkyys metronidatsolille tai muille nitroimidatsolijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Potilaiden seuranta

Suosittelun pitkäaikaisen hoidon yhteydessä on tärkeää seurata säännöllisesti veriarvoja, etenkin leukosyyttimäärää. Potilasta on tärkeää seurata myös perifeerisen ja sentraalisen neuropatian oireiden (esim. parestesiat, ataksia, heitehuimaus, kouristuskohtaukset) havaitsemiseksi.

#### Yliherkkyysreaktiot

Jos metronidatsolihoitoon aikana ilmaantuu vaikeita yliherkkyysreaktioita, lääkevalmisteen käyttö pitää keskeyttää ja aloittaa kiireelliset hoitotoimenpiteet.

#### *Clostridium difficile* -infektioon liittyvä ripuli

Hoidon aikana tai sitä seuraavien viikkojen aikana ilmaantunut jatkuva vaikea-asteinen ripuli voi johtua pseudomembranoottisesta koliitista, jonka aiheuttaja on *Clostridium difficile* (ks. kohta 4.8) ja joka voi olla hengenvaarallinen. Metronidatsolihoito pitää tällöin keskeyttää, ja tukihoitoa sekä spesifistä hoitoa *Clostridium difficile* -infektioon pitää harkita.

#### Maksatoksisuus potilailla, joilla on Cockaynen oireyhtymä

Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu systeemisesti käytettävien metronidatsolia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä vaikea-asteista maksatoksisuutta/akuuttia maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, jotka ovat alkaneet hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen. Metronidatsolihoitoa voi antaa Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille vain jos hyötyjä katsotaan riskejä suuremmiksi, ja, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Maksan toiminta on testattava juuri ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava koko hoidon ajan sekä hoidon päättymisen jälkeen, kunnes maksan toiminta on normaalitasolla tai palautunut lähtötasolle. Jos maksan toimintakoearvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisen maksavaurion oireista heti lääkärille ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö (ks. kohta 4.8).

#### Virtsan värimuutos

Metronidatsoli voi aiheuttaa virtsan värin muuttumisen tummaksi.

Metronidatsoli voi aiheuttaa tietyille potilaille disulfiraamin kaltaisen vaikutuksen alkoholin metaboliaan, ja siten aiheuttaa intoleranssioireita. Potilaita pitää siksi kehottaa välttämään alkoholin käyttöä hoidon aikana ja vähintään Metronidazole Braun -hoidon lopettamista seuraavan päivän ajan.

#### *Treponema pallidum* -immobilisaatiokokeen häiriintyminen

Metronidatsolihoitoa saaneiden potilaiden seerumi voi immobilisoida *Treponema pallidum* -bakteerin. Jos potilaalla epäillään kuppaa, metronidatsolihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin diagnoosi on varmistettu.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 322 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 16 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Jos valmisteen laimentamiseen käytetään natriumkloridia, laimentamiseen käytetyn liuoksen sisältämä natrium on myös otettava huomioon, ks. kohta 6.6.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Seuraavia yhdistelmiä pitää välttää:*

*Disulfiraami:* Disulfiraamin ja metronidatsolin samanaikaisessa käytössä on raportoitu psykoottisia reaktioita.

*Busulfaani:* Metronidatsoli voi suurentaa busulfaanipitoisuutta plasmassa, mistä voi aiheutua vaikea-asteista busulfaaniin liittyvää toksisuutta.

*Yhdistelmät, jotka voivat edellyttää annosmuutosta:*

*Varfariini:* Samanaikainen metronidatsolihoito voi vähentää varfariinin hajoamista maksassa ja siten voimistaa sen antikoagulanttivaikutusta ja lisätä verenvuotojen riskiä. Varfariinin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

*Litium:* Samanaikaisessa käytössä metronidatsolin kanssa on havaittu kohonneita litiumpitoisuuksia seerumissa. Siksi litiumin, kreatiniinin ja elektrolyyttien tarkkaa seuranta suositellaan.

*Siklosporiini:* Metronidatsolin samanaikainen käyttö voi suurentaa siklosporiinipitoisuutta plasmassa. Siklosporiinipitoisuutta ja seerumin kreatiniinipitoisuutta pitää seurata tarkoin.

*Fenobarbitaali (primidoni):* Fenobarbitaali (primidonin metaboliitti) näyttää kykenevän indusoimaan metronidatsolin metaboliaa ja siten heikentämään sen vaikutusta.

*Fluorourasiili (5-fluorourasiili):* Käyttö yhdistelmänä 5-fluorourasiilin kanssa lisää 5-fluorourasiilin haittavaikutuksia, sillä puhdistuma vähenee.

*Fenytoiini:* Metronidatsoli estää fenytoiinin metaboliaa. Fenytoiinin pitoisuutta seerumissa suositellaan seuraamaan metronidatsolin samanaikaisessa käytössä ja tarvittaessa muuttamaan fenytoiinin annosta.

*Ehkäisyvalmisteet:* Jotkut antibiootit voivat poikkeustapauksissa heikentää ehkäisytablettien tehoa vaikuttamalla steroidikonjugaattien bakteerihydrolyysiin suolessa ja siten vähentää konjugoitumattoman steroidin takaisinimeytymistä. Tällöin aktiivisen steroidin pitoisuus plasmassa vähenee. Tämä epätavallinen yhteisvaikutus voi ilmentua naisille, joilla steroidikonjugaatit erittyvät suurelta osin sappeen. Englantilaisilla naisilla raportoitiin noin 60 raskautta, kun he käyttivät samanaikaisesti ehkäisytabletteja ja antibioottia, esim. ampisilliinia, amoksisilliinia ja tetrasykliinejä. Tutkimuksissa ei havaittu vastaavaa trimetopriimi-sulfa-yhdistelmällä, roksitromysiinillä eikä klaritromysiinillä, mutta näistä on hyvin vähän tietoja.

*Simetidiini* vähentää metronidatsolin puhdistumaa plasmasta noin 30 %. Tämän kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

Kasuistiikka tukee sitä, että metronidatsoli voi estää *karbamatsepiinin* metaboliaa ja siten suurentaa sen pitoisuutta plasmassa.

*Laboratoriokokeet:* Metronidatsoli häiritsee seerumista tehtävien monien aineiden, kuten aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alaniiniaminotransferaasin (ALAT), laktaattidehydrogenaasin ja triglyseridien pitoisuuksien kemiallisia määrittämiä sekä glukoosin heksokinaasimäärittämiä. Määrittämissä on havaittu nollatuloksia. Kaikissa testeissä, joissa raportoitiin häiriintymistä, oli kyse entsyymattisesta

linkityksestä, kun testattiin nikotiiniamidiadeniininukleotidin hapettumista ja pelkistymistä (NAD+NADH). Häiriintyminen johtuu NADH:n (340 nm) ja metronidatsolin (322 nm) absorbanssihiippujen samankaltaisuudesta pH:ssa 7.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

*Raskaus:* Metronidatsoli läpäisee istukan. Raskaana olevien naisten hoidosta on vähän kliinistä kokemusta. Eläinkokeista saadut tiedot eivät ole täydellisiä. Metronidatsolin on osoitettu olevan bakteereissa mutageeninen ja jyrsijöille karsinogeeninen (ks. kohta 5.3). Metronidazole Braun -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos sen käyttö on naisen kliinisen tilan kannalta välttämätöntä.

*Imetys:* Metronidatsoli erittyy rintamaitoon. Imetys on keskeytettävä Metronidazole Braun -hoidon ajaksi.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka annostusohjeita noudatetaan, metronidatsoli voi vaikuttaa reaktioihin siinä määrin, että ajokyky tai koneiden käyttökyky heikentyy. Tämä koskee erityisesti hoidon alkua ja samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Suuret annokset ja pitkät hoitajaksot lisäävät haittavaikutusten riskiä.

Haittavaikutusten esiintymistiheyden kuvaamisessa käytetään jäljempänä seuraavia termejä:

Hyvin yleiset:	≥ 1/10
Yleiset:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinaiset:	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinaiset:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	< 1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

##### *Infektiot*

Tuntematon: Pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)

##### *Veri ja imukudos*

Melko harvinaiset: Leukopenia  
Harvinaiset: Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia, pansytopenia

##### *Immuunijärjestelmä*

Harvinaiset: Vaikea-asteiset yliherkkyysoireet, anafylaktinen sokki

##### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Harvinaiset: Ruokahaluttomuus

##### *Psyykkiset häiriöt*

Harvinaiset: Psyykkiset häiriöt, kuten sekavuus ja aistiharhat

##### *Hermosto*

Harvinaiset: Heitehuimaus, ataksia, perifeerinen sensorinen neuropatia, parestesiat, kouristukset, päänsärky

Hyvin harvinaiset: Enkefalopatia

Tuntematon: Aseptinen meningiitti

### *Silmät*

Harvinaiset: Näköhäiriöt, kuten diplopia, myopia

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset: Epämääräiset intoleranssioireet, metallin maku suussa

Harvinaiset: Kielitulehdus, keskiylävatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, haimatulehdus, makuaistin muutokset

### *Maksa ja sappi*

Harvinaiset: Poikkeavuudet maksan toimintakokeiden tuloksissa, kolestaattinen maksatulehdus, ikterus

### *Iho ja ihonalainen kudος*

Harvinaiset: Urtikaria, eksanteema, kutina, erythema multiforme, angioedeema, pustulaarinen ekseema

Tuntematon: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (yksittäisiä raportteja)

### **Kaksi viimeisimpänä mainittua haittavaikutusta vaatii kiireellistä hoitoa**

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Harvinaiset: Virtsan värin tummuminen

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Harvinaiset: Kuume

Verenkuvan muutokset ovat hyvin harvinaisia ja tavallisesti korjautuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Pitkäaikaisessa intensiivisessä hoidossa (kokonaisannokset yli 30 g) on raportoitu ääreishermoston sensorista neuropatiaa. Neuropatia on hävinnyt hitaasti hoidon lopettamisen jälkeen, mutta toisinaan ei kuitenkaan täysin.

Korjautuvaa haimatulehdusta on raportoitu harvoin.

Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu metronidatsolin systeemisen käytön yhteydessä vaikea-asteista maksatoksisuutta/akuuttia maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, jotka ovat alkaneet hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **Pediatriset potilaat**

Lapsilla haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat samat 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Toksisuus:*

Akuutista yliannoksesta on vähän kokemusta, mutta akuutti toksisuus on todennäköisesti vähäinen. 400 mg 3-vuotiaalle, enintään 2,8 g 4-vuotiaalle (lääkehiili saatavilla) ja 12 g aikuiselle eivät aiheuttaneet oireita.

### *Oireet:*

Kuvattuja haittavaikutuksia, esim. maha-suolikanavan häiriöitä, heitehuimausta, heikotusta, päänsärkyä, dysartriaa, okulogyristä kriisiä, neuropatiaa, kouristuksia, metallin makua suussa ja virtsan tummumista voi todennäköisesti esiintyä. Oireet ovat rajoittuneet oksenteluun, ataksiaan ja lievään desorientaatioon.

### *Hoito hätätilanteessa, antidootit:*

Metronidatsolin massiiviseen yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa eikä vasta-ainetta. Lääkevalmiste voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysin avulla, mutta se on harvoin tarpeen. Hoito on oireenmukaista ja siihen kuuluu yleinen elintoimintoja tukeva hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Imidatsolijohdokset.

*ATC-koodi:* J01XD01

### *Vaikutusmekanismi*

Metronidatsoli on aihiolääke. Anaerobisissa olosuhteissa mikrobien puryvaattiferredoksiinioksidoreduktaasi muodostaa metronidatsolista nitrosoradikaaleja. Nitrosoradikaalit muodostavat DNA-emäsparien kanssa yhteenliittymiä, joista aiheutuu DNA:n katkeaminen ja siten solukuolema.

### *Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet*

Metronidatsolin teho riippuu pääasiassa seerumissa olevan maksimipitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja kyseisen mikrobin MIC-arvon (pienimmän bakteerin kasvun estävän pitoisuuden) suhteesta.

### *Raja-arvot*

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) -raja-arvot herkille (S) ja resistentille (R) organismeille ovat seuraavat:

Grampositiiviset anaerobit (S:  $\leq 4$  mg/l, R:  $> 4$  mg/l)

Gramnegatiiviset anaerobit (S:  $\leq 4$  mg/l, R  $> 4$  mg/l)

### *Antibakteerinen kirjo*

Herkät	Peptostreptokokit <i>Clostridium</i> , mukaan lukien <i>Clostridium perfringens</i> ja <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides</i> , mukaan lukien <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i>
Resistentit	Aerobiset bakteerit Mikroaerofiiliset streptokokit <i>Actinomyces</i> <i>Arachnia</i>

### *Propionibacterium*

Anaerobisten bakteerien resistenssi on harvinaista (< 1 %).

Tinidatsolin kanssa esiintyy ristiresistenssiä.

Resistenssitilanne voi vaihdella maantieteellisesti, joten paikallisesta mikrobiologisesta laboratoriosta on pyydettävä tietoa paikallisesta resistenssitilanteesta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Suurin pitoisuus seerumissa saavutettiin heti annon jälkeen, ja se oli 500 mg:n annoksen jälkeen keskimäärin 20 mikrogrammaa/ml, 1000 mg:n annoksen jälkeen keskimäärin 30 mikrogrammaa/ml ja 1500 mg:n annoksen jälkeen keskimäärin 40 mikrogrammaa/ml. Pitoisuus yli 2 mikrogrammaa/ml säilyi 500 mg:n annoksella noin 12 tuntia, 1000 mg:n annoksella noin 24 tuntia ja 1500 mg:n annoksella noin 36 tuntia.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Metronidatsolilla on hiiri- ja rottakokeissa osoitettu olevan karsinogeenisiä vaikutuksia. Hamstereilla samankaltaisten tutkimusten tulokset ovat kuitenkin olleet negatiivisia eikä epidemiologisissa tutkimuksissa ole osoitettu ihmisellä syövän lisääntyntä riskiä.

Metronidatsolin on osoitettu bakteerikokeissa *in vitro* olevan mutageeninen. Mutageenisia vaikutuksia koskevat tulokset tutkimuksissa nisäkässoluilla *in vitro* sekä jyrsijöillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa *in vivo* eivät ole olleet yksiselitteisiä. Koska tulokset eivät ole yhdenmukaisia, Metronidazole Braun -valmisteen käyttöä suositeltua hoitoaikaa pidempään on harkittava tarkkaan (ks. kohta 4.2).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

#### ***Avaamaton pakkaus***

3 vuotta.

#### ***Pakkauksen avaamisen jälkeen***

Käyttämätön sisältö pitää hävittää eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

#### ***Ohjeiden mukaisesti laimennettu valmiste***

Laimennettu valmiste tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, antoa edeltävä käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasipullo 10 x 100 ml, Ecoflac plus -muovipakkaus 10 x 100 ml, 20 x 100 ml.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

*Muut käsittelyohjeet:*

Yhtä käyttökertaa varten. Hävitä pakkaus ja mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos.

Valmiste voidaan laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen.

Laimentamisessa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä menettelytapoja.

Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää ja jos pakkauksessa ja sen sulkimessa ei ole näkyviä merkkejä vahingoittumisesta.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Käyntiosoite:

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun Strasse 1  
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen, Saksa

Puh: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11984

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.05.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2007



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.11.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metronidazole Braun 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller metronidazol 5 mg.  
100 ml infusionsvätska, lösning innehåller metronidazol 500 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller  
Natriumklorid 7,4 mg  
Dinatriumfosfatdodekahydrat 1,5 mg

Elektrolytinhåll som mmol/1000 ml: Na<sup>+</sup> 135, Cl<sup>-</sup> 127  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning  
Klar, färglös eller svagt gulaktig vattenlösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Intraabdominella och gynekologiska infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Preoperativ profylax vid abdominell kirurgi mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Metronidazole Braun infusionsvätska ges intravenöst med en hastighet av 5 ml/min (100 ml under 20 min) och kan administreras ensamt eller samtidigt med andra parenterala beredningar. Metronidazole Braun får dock ej blandas med andra infusionsvätskor.

*Profylax mot anaeroba infektioner*

*Vuxna:* 1500 mg (300 ml) givet som engångsdos före operation.

*Barn:* 20 mg/kg kroppsvikt som engångsdos före operation.

*Nyfödda* med gestationsålder <40 veckor: 10 mg/kg kroppsvikt som engångsdos före operation.

*Behandling av anaeroba infektioner*

*Vuxna:* 1500 mg (300 ml) som engångsdos under första behandlingsdagen, följt av 1000 mg (200 ml) dagligen som engångsdos. Alternativt ges 500 mg (100 ml) var 8:e timme.

*Barn* över 8 veckor: 20 mg/kg kroppsvikt dagligen som engångsdos eller uppdelat på 3 doser à 7,5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.

*Barn* under 8 veckor: 15 mg/kg kroppsvikt dagligen som engångsdos eller 7,5 mg/kg kroppsvikt var

12:e timme. För nyfödda barn med gestationsålder <40 veckor kan ackumulation av metronidazol ske under 1:a levnadsveckan, varför serumkoncentrationer om möjligt bör kontrolleras efter några dygns terapi. Vid blandad infektion (aerob/anaerob) bör som regel metronidazol ges i kombination med något antibiotikum verksamt mot de aeroba bakterierna.

Behandlingstiden är vanligen 7–14 dagar.

### 4.3 Kontraindikationer

Bloddyskrasi och aktiv neurologisk sjukdom vid högre doseringar.  
Överkänslighet mot metronidazol eller andra nitroimidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Övervakning av patienter

Om långvarig behandling rekommenderas bör hematologiska värden, speciellt leukocytantal, följas regelbundet och patienten övervakas med avseende på symtom på perifer och central neuropati (t ex parestesi, ataxi, yrsel, krampanfall).

#### Överkänslighetsreaktioner

Om patienten drabbas av en svår överkänslighetsreaktion under behandling med metronidazol ska läkemedlet sättas ut och akutbehandling påbörjas.

#### *Clostridium difficile*-associerad diarré

Svår och ihållande diarré under behandlingen eller under de efterföljande veckorna kan bero på pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* (se avsnitt 4.8), vilket kan vara livshotande. I sådana fall bör behandling med metronidazol avbrytas och insättande av stödåtgärder samt specifik behandling mot *Clostridium difficile* övervägas.

#### Levertoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom

Fall av svår levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter insatt behandling hos patienter med Cockaynes syndrom har rapporterats med produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning. I denna population ska metronidazol endast användas om nyttan anses överväga risken och det inte finns några andra alternativ.

Analys av leverfunktionen måste göras strax före behandlingsstarten, under behandlingen och när behandlingen är klar, tills levervärdena ligger inom normalintervallet eller har återgått till baslinjevärdena. Om leverfunktionsvärdena ökar betydligt under behandlingen ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska informeras om att omedelbart rapportera alla symtom som kan tyda på leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

#### Missfärgning av urinen

Metronidazole Braun kan mörkfärga urin.

Metronidazol kan, hos vissa patienter, ha en disulfiramliknande effekt på metabolismen av alkohol, vilket resulterar i intoleranssymtom. Patienterna bör därför uppmanas att inte inta alkohol under behandling och minst en dag efter avslutad behandling med Metronidazole Braun.

#### Interferens med *Treponema pallidum*-immobiliseringstest

Serum från patienter som behandlas med metronidazol kan verka immobiliserande på *Treponema pallidum*. Vid misstanke om syfilis bör behandling med metronidazol inte påbörjas förrän klarhet om diagnosen erhållits.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 322 mg natrium per 100 ml, motsvarande 16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Om läkemedlet späds med natriumklorid bör det tillsatta natriumet också beaktas, se avsnitt 6.6.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*Följande kombinationer bör undvikas:*

*Disulfiram:* Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol och disulfiram samtidigt.

*Busulfan:* Metronidazol kan öka koncentrationen av busulfan i plasma, vilket kan leda till svår busulfantoxicitet.

*Följande kombinationer kan kräva dosanpassning:*

*Warfarin:* Samtidig behandling med metronidazol kan potentiella den antikoagulerande effekten och medföra ökad blödningsrisk till följd av minskad hepatisk nedbrytning. Dosjustering av warfarin kan krävas.

*Litium:* Ökade koncentrationer av litium i serum har observerats under samtidig behandling med metronidazol. Täta kontroller av litium, kreatinin och elektrolyter rekommenderas.

*Ciklosporin:* Vid samtidig behandling med metronidazol föreligger risk för förhöjda koncentrationer av ciklosporin i serum. Koncentrationen av ciklosporin och kreatinin i serum bör övervakas noggrant.

*Fenobarbital (primidon):* Fenobarbital (en metabolit till primidon) tycks kunna inducera metabolismen av metronidazol med minskade effekter som följd.

*5-Fluoruracil (5-FU):* Vid kombination med 5-FU ökar risken för biverkningar av 5-FU till följd av reducerat clearance av substansen.

*Fenytoin:* Metronidazol hämmar metabolismen av fenytoin. Kontroll av fenytoinkoncentrationen i serum rekommenderas vid samtidig behandling med metronidazol och om nödvändig anpassning av fenytoindoseringen.

*Antikonceptionsmedel:* Vissa antibiotika kan i sällsynta fall minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed minska återabsorptionen av okonjugerat steroid. Härigenom minskar koncentrationen av aktiv steroid i plasma. Denna ovanliga interaktion kan inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Ett 60-tal graviditeter har inträffat hos p-pillerbehandlade engelska kvinnor som samtidigt intagit antibiotika, t.ex. ampicillin, amoxicillin och tetracykliner. Negativa studier föreligger med trimetoprim-sulfa, roxitromycin och klaritromycin men det rör sig om mycket små mängder data.

*Cimetidin* minskar plasmaclearance av metronidazol med ca 30 %. Sannolikt ringa klinisk betydelse.

Kasuistik talar för att metronidazol kan hämma metabolismen av *karbamazepin* med ökade plasmakoncentrationer som resultat.

*Laborrietester:* Metronidazol interfererar med flera typer av bestämning av kemiska serumvärden, som aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LD), triglycerider och glukohexokinas. Värden på 0 har observerats. Samtliga tester för vilka interferens rapporterats har gällt enzymatisk koppling vid test av oxidation-reduktion för nikotinamid-adenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>/NADH). Störningen beror på likheten mellan absorbanstoppa för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) vid pH 7.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

*Graviditet:* Metronidazol passerar placenta. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga. Metronidazol har visats vara mutagen i bakterier och karcinogen hos gnagare (se avsnitt 5.3). Metronidazole Braun ska inte användas under graviditet såvida det inte är nödvändigt på grund av kvinnans kliniska tillstånd.

*Amning:* Metronidazol passerar över i modersmjölk. Amning ska avbrytas under behandling med Metronidazole Braun.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om angivna doseringar följs kan metronidazol påverka reaktionsförmågan till den grad att förmågan att köra bil och använda maskiner försämras. Detta gäller speciellt i början av behandlingen och i samband med samtidigt intag av alkohol.

## 4.8 Biverkningar

Höga doser och lång behandlingstid ökar risken för biverkningar.

Frekvenserna för biverkningarna i följande lista definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

### *Infektioner och infestationer*

Ingen känd frekvens: Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)

### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga: Leukopeni  
Sällsynta: Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni

### *Immunsystemet*

Sällsynta: Svåra överkänslighetsreaktioner, anafylaktisk chock

### *Metabolism och nutrition*

Sällsynta: Anorexi

### *Psykiska störningar*

Sällsynta: Psykiatriska störningar såsom konfusion och hallucinationer

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Sällsynta: Yrsel, ataxi, perifer sensorisk neuropati, parestesi, krampanfall, huvudvärk  
Mycket sällsynta: Encefalopati  
Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit

### *Ögon*

Sällsynta: Synstörningar såsom diplopi, myopi

### *Magtarmkanalen*

<u>Vanliga:</u>	Diffusa intoleranssymtom, metallisk smak
<u>Sällsynta:</u>	Glossit, epigastralgi, illamående, kräkningar, diarré, pankreatit, smakförändringar
<i>Lever och gallvägar</i>	
<u>Sällsynta:</u>	Onormala leverfunktionsvärden, kolestatisk hepatit, gulsot

### *Hud och subkutan vävnad*

<u>Sällsynta:</u>	Urtikaria, exantem, klåda, erytema multiforme, angioödem, pustulösa hudutslag
<u>Ingen känd frekvens:</u>	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (enstaka rapporter)

### **De två sistnämnda reaktionerna kräver omedelbar behandling**

### *Njurar och urinvägar*

<u>Sällsynta:</u>	Mörkfärgning av urinen
-------------------	------------------------

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

<u>Sällsynta:</u>	Feber
-------------------	-------

Blodbildsförändringarna är mycket sällsynta och oftast reversibla, men fatala fall har rapporterats. Perifer sensorisk neuropati har rapporterats i samband med långvarig och intensiv behandling (totaldoser på mer än 30 g). Efter utsättandet gick neuropatin långsamt tillbaka, i enstaka fall ej fullständigt. Sällsynta och reversibla fall av pankreatit har rapporterats.

Fall av svår irreversibel levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter initiering av systemisk användning av metronidazol har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.4).

### **Pediatrisk population**

Hos barn är biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad desamma som hos vuxna.

### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### *Toxicitet:*

Det finns begränsad erfarenhet av akut överdosering men den akuta toxiciteten är troligen låg. 400 mg till en 3-åring, max 2,8 g till en 4-åring (koltillförsel) samt 12 g till en vuxen gav inte några symtom.

### *Symtom:*

Det är troligt att beskrivna biverkningar t.ex. gastrointestinala störningar, yrsel, svaghet, huvudvärk, dysartri, okulogyr kris, neuropati, kramper, metallsmak och mörkfärgning av urinen kan förekomma. Symtomen har varit begränsade till kräkningar, ataxi och lätt förvirring.

### *Akutbehandling, antidoter:*

Det finns inte någon specifik behandling eller antidot som kan användas vid kraftig överdosering med

metronidazol. Läkemedlet kan avlägsnas genom hemodialys, men detta är sällan nödvändigt. Behandlingen är symptomatisk med vanliga stödjande åtgärder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, imidazolderivat.  
*ATC-kod:* J01XD01

#### *Verkningsmekanism*

Metronidazol är en prodrug. Under anaeroba förhållanden bildas det nitrosoradikaler då metronidazol reagerar med mikrobiellt pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktas. Nitrosoradikalerna bildar addukter med DNA-baspar, vilket leder till att DNA går sönder och cellerna dör.

#### *Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande*

Effekten av metronidazol beror huvudsakligen på förhållandet mellan den maximala koncentrationen i serum ( $C_{max}$ ) och den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) för berörd mikroorganism.

#### *Brytpunkter*

*EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)* brytpunkter som skiljer känsliga (S) organismer från resistenta organismer (R):

Grampositiva anaeroba bakterier (S:  $\leq 4$  mg/l, R  $> 4$  mg/l)

Gramnegativa anaeroba bakterier (S:  $\leq 4$  mg/l, R  $> 4$  mg/l)

#### *Antibakteriellt spektrum*

Känsliga      Peptostreptokocker  
                  *Clostridium* inklusive *Clostridium perfringens* och *Clostridium difficile*  
                  *Bacteroides* inklusive *Bacteroides fragilis*  
                  *Fusobacterium*  
                  *Prevotella*

Resistenta    Aeroba bakterier  
                  Mikroaerofila streptokocker  
                  *Actinomyces*  
                  *Arachnia*  
                  *Propionibacterium*

Resistens är sällsynt ( $< 1$  %) hos anaeroba bakterier.

Korsresistens med tinidazol förekommer.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om lokal resistenssituation bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genomsnittlig maximal serumkoncentration på 20 mikrog/ml, 30 mikrog/ml och 40 mikrog/ml erhålls omedelbart efter avslutad administrering av 500 mg, 1000 mg respektive 1500 mg. Koncentrationer överstigande 2 mikrog/ml bibehålls i ca 12 timmar, 24 timmar respektive 36 timmar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metronidazol har visat karcinogena effekter i studier på mus och råtta. Liknande studier på hamster har dock givit negativa resultat och epidemiologiska studier har inte visat på en ökad risk för cancer hos människa.

Metronidazol har visats vara mutagent i *in vitro*-test på bakterier. Studier i däggdjursceller *in vitro* liksom studier i gnagare och människa *in vivo* har inte gett entydiga resultat vad gäller mutagena effekter. På grund av ej samstämmiga resultat bör användning av Metronidazole Braun utöver rekommenderad behandlingstid noggrant övervägas (se avsnitt 4.2).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Dinatriumfosfatdodekahydrat  
Citronsyramonohydrat  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

#### ***Öppnad behållare***

3 år.

#### ***Öppnad behållare***

Oanvänt innehåll ska kasseras och inte sparas för senare användning.

#### ***Efter spädning enligt anvisning***

Ur mikrobiologisk synpunkt ska utspädd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasflaska 10 x 100 ml, Ecoflac plus plastbehållare 10 x 100ml, 20 x 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

#### ***Övriga hanteringsanvisningar:***

Endast för engångsbruk. Kassera behållaren och eventuellt oanvänt innehåll efter användning.



Läkemedlet kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml infusionsvätska. Sedvanliga aseptiska försiktighetsåtgärder bör iakttas vid spädning av läkemedlet. Använd endast om lösningen är klar och färglös eller svagt gulaktig och om behållaren och förslutningen ser oskadade ut.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Besöksadress:

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun Strasse 1  
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Tyskland

Tel: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11984

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.05.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 26.11.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.11.2022