

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusioneste, liuos, sisältää 5 mg metronidatsolia.

100 ml infuusioneste, liuos, 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, liuos

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, sapen 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 verisairauksia.

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 ensiapuhoito.

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.

Hepatotoksisuus Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla

Systeemiseen käyttöön tarkoitettuihin metronidatsolia sisältäviin valmisteisiin liittyen on Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla raportoitu vakavasta hepatotoksisuudesta / akuutista maksan vajaatoiminnasta, myös kuolemaan johtaneista tapauksista, joissa hepatotoksisuus / akuutti maksan vajaatoiminta on ilmennyt hyvin nopeasti hoidon aloittamisesta. Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille metronidatsolia saa käyttää vain, jos hyöty on riskiä suurempi-, ja jos 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 kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö (ks. kohta 4.8).

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 metronidatsolihoitoa 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää 310 mg (eli 13,5 mmol) natriumia per 100 ml, joka vastaa 15,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille

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 metronidatsolihoitoa aikana.

Litium

Metronidatsoli voi lisätä plasman litiumtasoja. Litiumhoitoa saavilla potilailla on seurattava litiumin, kreatiniinin ja elektrolyyttien pitoisuuksia plasmassa metronidatsolihoitoa 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 takaisinimeytymistä. Tällöin aktiivisen steroidin pitoisuus plasmassa vähenee. Tämä epätavallinen interaktio voi ilmentyä naisilla, joilla erittyy suuri määrä steroidikonjugaatteja sapen kautta. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehon alenemisesta erilaisten antibioottien, kuten ampicillinin, 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 metronidatsolihoidon 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 glukoosiheksokinaasin entsyymi-spektrofotometrillä 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 päätepisteessä 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, liuos -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 metronidatsolihoiton 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 imukudosjärjestelmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: granulosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia ja trombosytopenia.

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: Okulogyyrinen 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 röyhtäisyydet, kielen karheus.

Nielemisvaikeudet (johtuvat metronidatsolin vaikutuksista keskushermostoon).

Maksan ja sapen häiriöt

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

Tuntematon: vaikeaa palautumatonta hepatotoksisuutta / akuuttia maksan vajaatoimintaa on raportoitu Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla; mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, joissa hepatotoksisuus / akuutti maksan vajaatoiminta on ilmennyt hyvin nopeasti systeemisen metronidatsolihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt

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

Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Kahteen jälkimmäiseen haittavaikutukseen 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 metabolitista)

Tuntematon: Dysuria, kystiitti

Yleisoireet 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 ammattilaisia 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-organismien 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 veriaivoesteen, ja sen terapeutiset pitoisuudet ovat erityisen korkeita useimmissa ruumiinnesteissä (esim. sylki, sappineste, virtsa, lapsivesi, maito ja paiseiden mätä).

Resistenssimekanismit metronidatsolille

Resistenssimekanismi 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 aktivointia aktiiviseksi nitrosoradikaaliksi ei tapahdu.

Eräillä 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 infektioiden tai hoidon epäonnistuneissa 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 Kestoaika

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 työpäivässä 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 varotoimet 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
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.12.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.12.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml infusionsvätska innehåller 0,135 mmol (eller 3,10 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning
Klar, färglös eller svagt gulaktig vattenlösning, fri från synliga partiklar.
pH är 4,50 – 6,00.
Osmolaritet 270-320 mosmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är indicerat för följande infektioner orsakade av metronidazolkänsliga mikroorganismer:

- behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier (t.ex. leverabcesser, bukabcesser, peritonit, gallinfektioner, obstetrik och gynekologiska infektioner osv.)
- efter gastrointestinal kirurgi som profylax för postoperativa infektioner orsakad av anaeroba bakterier
- allvarlig tarm- eller leveramoebiasis.

Vid en blandad aerob och anaerob infektion bör antibiotika som är lämpliga för behandling av den aeroba infektionen användas utöver Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning.

Hänsyn bör tas till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier:

Vuxna: En laddningsdos är 15 mg/kg kroppsvikt, följt av 7,5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme, vanligtvis i 7–10 dagar.

(Samma dos kan ges oralt om patienten kan ta oral medicinering).

Profylax av postoperativa infektioner:

Behandlingen ska vara kort och bör vanligtvis begränsas till den perioperativa perioden på 24 timmar och aldrig längre än 48 timmar.

Vuxna: 15 mg/kg kroppsvikt, infunderad inom 30–60 minuter. Infusionen ska slutföras 1 timme före operationen. Efter operationen upprepas en dos på 7,5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.

Amoebiasis:

Vuxna, ungdomar och barn > 10 år: 500 till 750 mg 3 gånger om dagen i 5–10 dagar.

Barn 7-10 år: 200 till 400 mg 3 gånger om dagen i 5–10 dagar.

Barn 3-7 år: 100 till 200 mg 4 gånger om dagen i 5–10 dagar.

Barn 1-3 år: 100 till 200 mg 3 gånger om dagen i 5–10 dagar.

Användning av metronidazol utesluter inte behovet av dränering av den hepatiska amoebiska abscessen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosreduktion krävs, se avsnitt 5.2.

För patienter som genomgår hemodialys bör den konventionella dosen metronidazol schemaläggas efter hemodialys på dialysdagar för att kompensera utflödet av metronidazol under proceduren.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom halveringstiden i serum förlängs och plasmaclearance fördröjs vid svår leverinsufficiens kommer patienter med svår leversjukdom att behöva lägre doser (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Intravenös användning.

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, ska administreras som långsam intravenös infusion.

Parenteral användning av metronidazol är begränsad till patienter som inte kan ta oral medicinering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra imidazolderivat.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Metronidazol ska ges med försiktighet till patienter med hematologiska dyskrasier i anamnesen. Leukocyttantalet bör övervakas hos dessa patienter.

Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock; se även Avsnitt 4.8) måste behandlingen med Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, avbrytas omedelbart och etablerad akutbehandling måste påbörjas av kvalificerad vårdpersonal.

Behandlingstiden med metronidazol eller läkemedel som innehåller andra nitroimidazoler bör inte överstiga 10 dagar. Endast i specifika elektiva fall och om det är absolut nödvändigt kan behandlingsperioden förlängas, följd av lämplig klinisk övervakning och laboratorieövervakning. Upprepad behandling bör begränsas så mycket som möjligt och endast till specifika elektiva fall. Dessa begränsningar måste iaktas strikt eftersom möjligheten att metronidazol utvecklar mutagen aktivitet inte kan uteslutas på ett säkert sätt och eftersom det i djurförsök har konstaterats en ökning av förekomsten av vissa tumörer.

Om en långvarig behandling med metronidazol krävs, bör hematologiska tester regelbundet upprepas med särskild uppmärksamhet på leukocyttantal. Patienterna ska övervakas med avseende på biverkningar som perifer neuropati, parestesier, ataxi, yrsel, epileptiska kramper.

Levertoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom

Fall av svår levertoxicitet/akut leversvikt, även fall med dödlig utgång 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 användas

endast om nyttan överväger risken och om ingen alternativ behandling finns. Leverfunktionstester måste utföras strax före behandlingsstart, under och efter avslutad behandling tills leverfunktionen ligger inom normala intervall eller tills basvärdena uppnås. Om leverfunktionstesterna förhöjs markant under behandlingen, ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska uppmanas att omedelbart rapportera eventuella symtom på potentiell leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

På grund av risken för förvärring bör metronidazol endast ges med försiktighet till patienter med aktiva eller kroniska allvarliga perifera och centrala nervsystemsjukdomar om dess förväntade fördelar klart överväger potentiella faror.

Svår ihållande diarré som uppträder under behandlingen eller under de följande veckorna kan bero på pseudomembranös kolit (i de flesta fall orsakad av *clostridium difficile*), se avsnitt 4.8. Denna tarmsjukdom, utfälld av antibiotikabehandling, kan vara livshotande och kräver omedelbar lämplig behandling. Antiperistaltiska läkemedel får inte ges.

Metronidazol tolereras väl hos äldre. På grund av en farmakokinetikstudie rekommenderas dock försiktighet om höga doser ges till äldre.

Under metronidazolbehandling kan urinen mörkfärgas (på grund av metronidazolmetabolit).

Metronidazol ska ges med försiktighet till patienter med hepatisk encefalopati.

Hos patienter med dekompenenserad levercirros bör dosen minskas till hälften av den vanliga dosen på grund av den ökade risken för biverkningar.

Detta läkemedel innehåller 310 mg (eller 13,5 mmol) natrium per 100 ml, vilket motsvarar 15,5 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia (warfarintyp)

Potentiering av den antikoagulerande effekten och ökad hemorragisk risk orsakad av minskad levermetabolism. Vid samtidig användning bör protrombintiden övervakas oftare och antikoagulantbehandling justeras under behandling med metronidazol.

Litium

Plasmanivåerna av litium kan ökas med metronidazol. Plasmakoncentrationen av litium, kreatinin och elektrolyter bör övervakas hos patienter som behandlas med litium medan de får metronidazol.

Cyklosporin

Risk för höjning av serumnivåerna av cyklosporin. Serumcyklosporin och serumkreatinin bör övervakas noggrant när samtidig användning är nödvändig.

Fenobarbital och fenytoin

Fenobarbital och fenytoin påskyndar metabolismen av metronidazol, vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer av metronidazol. Metronidazol kan minska den totala clearance av fenytoin, vilket resulterar i längre halveringstid för fenytoin.

Cimetidin

Cimetidin hämmar metabolismen av metronidazol, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av metronidazol.

5-Fluorouracil

Samtidig användning av metronidazol och 5-fluorouracil leder till minskad clearance av 5-fluorouracil, vilket resulterar i ökad toxicitet.

Alkohol

Samtidigt intag med alkohol orsakar disulfiram-liknande reaktioner såsom rodnad, kräkningar, takykardi. Samtidig användning av metronidazol och alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Disulfiram

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter efter samtidig användning av metronidazol och disulfiram. Kombination av båda medlen måste undvikas.

Amiodaron

Förlängning av QT-intervallet och *torsade de pointes* har rapporterats vid samtidig användning av metronidazol och amiodaron. Det kan vara lämpligt att övervaka QT-intervallet på EKG om amiodaron används i kombination med metronidazol. Patienter som behandlas på poliklinisk basis bör rådas att söka läkarvård om de upplever symtom som kan indikera förekomsten av *torsade de pointes* som yrsel, hjärtklappning eller synkope.

Busulfan

Samtidig användning med metronidazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av busulfan. Interaktionsmekanismen har inte beskrivits. På grund av risken för allvarlig toxicitet och mortalitet i samband med förhöjda plasmanivåer av busulfan bör samtidig användning med metronidazol undvikas.

Karbamazepin

Metronidazol kan hämma metabolismen av karbamazepin och höja plasmakoncentrationerna som konsekvens.

Antikonceptiva läkemedel

Vissa antibiotika kan i undantagsfall minska effekten av p-piller genom att störa den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och härmed minska återabsorptionen av okonjugerad steroid. Därför minskar plasmanivåerna för den aktiva steroiden. Denna ovanliga interaktion kan förekomma hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat genom gallan. Det finns fallrapporter om oralt preventivfel i samband med olika antibiotika, t.ex. ampicillin, amoxicillin, tetracykliner och även metronidazol.

Mykofenolatmofetil

Ämnen som förändrar mag-tarmfloran (t.ex. antibiotika) kan minska den orala biotillgängligheten för mykofenolsyra produkter. Noggrann klinisk övervakning och laboratorieövervakning avseende tecken på minskad immunsuppressiv effekt av mykofenolsyra rekommenderas vid samtidig behandling med antiinfektionsmedel.

Takrolimus

Samtidig användning med metronidazol kan öka blodkoncentrationerna av takrolimus. Den föreslagna mekanismen är inhibering av hepatisk takrolimusmetabolism via CYP 3A4. Takrolimus blodnivåer och njurfunktion bör kontrolleras ofta och dosen justeras i enlighet med detta, särskilt efter initiering eller avbrytande av metronidazolbehandling hos patienter som stabiliseras i sin takrolimusregimen.

Interferens med laborietester

Metronidazol stör den enzymatiska spektrofotometriska bestämningen av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LDH), triglycerider och glukoshexokinas vilket resulterar i minskade värden (eventuellt ner till noll).

Metronidazol har en hög absorptionsgrad vid den våglängd vid vilken nikotinamid-adeninukleotid (NADH) bestäms. Därför kan förhöjda leverenzymkoncentrationer maskeras med metronidazol när de mäts med kontinuerliga flödesmetoder baserade på slutpunktsminskning i reducerad NADH. Ovanligt låga leverenzymkoncentrationer, även nollvärden, har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metronidazol passerar placenta och går snabbt in i fostrets cirkulation. Det finns ingen eller begränsad mängd data från användning av metronidazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, rekommenderas inte under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Se även "Antikonceptiva läkemedel" i avsnitt 4.5.

Under första trimestern ska Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, endast användas för att behandla allvarliga livshotande infektioner, om det inte finns något säkrare alternativ. Under andra och tredje trimestern kan Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, också användas för att behandla andra infektioner om dess förväntade fördelar klart överväger eventuell risk.

Amning

Metronidazol/metaboliter utsöndras i bröstmjölk i en sådan utsträckning att effekter på ammade nyfödda/spädbarn är troliga.

Amning ska avbrytas under behandling med Metronidazole VIOSER 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. Även efter avslutad behandling med metronidazol bör amning inte återupptas förrän efter ytterligare 2–3 dagar på grund av den långvariga halveringstiden för metronidazol.

Fertilitet

Djurstudier indikerar endast en potentiell negativ påverkan av metronidazol på det manliga reproduktionssystemet om höga doser långt över den maximala rekommenderade dosen för människor används (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör varnas för risken för förvirring, yrsel, hallucinationer, kramper eller tillfälliga ögonsjukdomar och de rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symtom uppstår. Eventuella interaktioner med disulfiram eller/och alkohol bör beaktas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är huvudsakligen förknippade med långvarig användning eller höga doser. De vanligast observerade effekterna är bland annat illamående, onormala smakupplevelser och risken för neuropati vid långvarig behandling.

I följande lista används följande termer för att beskriva frekvenserna av biverkningar:

Mycket vanliga : $\geq 1/10$

Vanliga : $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Ovanliga : $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$

Sällsynta : $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga: Superinfektion med candida (t. ex. genitala infektioner)

Sällsynta: Pseudomembranös kolit, som kan uppstå under eller efter behandlingen genom att manifesteras sig som svår ihållande diarré.

Störningar i blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: granulocytopeni, agranulocytos, pancytopeni och trombocytopeni.

Ingen känd frekvens: leukopeni, aplastisk anemi.

Störningar i immunsystemet

Sällsynta: Allvarliga akuta systemiska överkänslighetsreaktioner: anafylaxi, upp till anafylaktisk chock.

Allvarliga hudreaktioner, se "*Hud- och subkutana störningar*" nedan.

Dessa allvarliga reaktioner kräver omedelbar terapeutisk intervention. Se avsnitt 4.4.

Ingen känd frekvens: Milda till måttliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. hudreaktioner (se "*Hud- och subkutana störningar*" nedan) angioödem, feber.

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Psykotiska störningar inklusive förvirring, hallucinationer.

Ingen känd frekvens: Depression

Störningar i nervsystemet

Mycket sällsynta: Huvudvärk, kramper, yrsel, vertigo, ataxi, letargi, dysartri, kramper.

Under användning av höga doser har encefalopati observerats. Vid förekomst av symptom på centrala nervsystemet ska behandlingen avbrytas omedelbart.

Ingen känd frekvens: Somnolens eller sömnlöshet, myoklonus, kramper, perifer sensorisk neuropati
Aseptisk meningit

Om kramper eller tecken på perifer neuropati eller encefalopati uppstår, ska den behandlande läkaren omedelbart informeras. Se avsnitt 4.4.

Ögonbesvär

Mycket sällsynta: Övergående synstörningar som diplopi, myopi.

Ingen känd frekvens: Oculogyrisk kris, optisk neuropati/neurit.

Hjärtbesvär

Sällsynta: EKG-förändringar som avflackning av T-våg.

Gastrointestinala störningar

Ingen känd frekvens: Epigastrisk smärta, illamående, kräkningar, diarré, stomatit, glossit, oral mukositis, metallisk smak, smakstörningar, anorexi, muntorrhet, i extrema fall reversibel pankreatit, rapningar med bitter smak, plack på tungan.

Dysfagi (orsakad av metronidazolets påverkan på centrala nervsystemet).

Lever- och gallvägsstörningar

Mycket sällsynta: reversibel, onormal leverfunktion och kolestatisk hepatit.

Ingen känd frekvens: fall av svår irreversibel levertoxicitet/akut leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång med mycket snabb debut efter påbörjad behandling med systemisk metronidazol, har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.4).

Hud- och subkutan vävnadsstörningar

Mycket sällsynta : Allergiska hudreaktioner, t ex klåda, urtikaria
Stevens-Johnsons syndrom,

Ingen känd frekvens: toxisk epidermal nekrolys

De två senare reaktionerna kräver omedelbar terapeutisk intervention.

Ingen känd frekvens: Erythema multiforme

Muskuloskeletal, bindvävs- och skelettstörningar

Mycket sällsynta: Artralgi, myalgi

Njur- och urinvägsstörningar

Ovanliga: Mörkfärgad urin (på grund av en metabolit av metronidazol)

Ingen känd frekvens: Dysuri, cystit

Allmänna störningar och tillstånd på injektionsstället

Ingen känd frekvens: Venirritationer (upp till tromboflebit) efter intravenös användning, tillstånd av svaghet, feber

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn är 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till: via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enstaka orala doser av metronidazol, upp till 12 g, har rapporterats vid självmordsförsök och oavsiktliga överdoser. Symtomen var begränsade till kräkningar, ataxi och lätt desorientering.

Det finns inget specifikt antidot för behandling av överdosering av metronidazol. Vid misstänkt massiv överdosering bör symptomatisk och understödande behandling inledas. Vid behov kan metronidazol elimineras effektivt genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, imidazolderivat, ATC-kod: J01XD01

Verkningsmekanism

Metronidazol i sig är ineffektivt. Det är en stabil förening som kan tränga in i mikroorganismer. Under anaeroba förhållanden bildas nitroso-radikaler som verkar på DNA från metronidazol av det mikrobiella pyruvatet-ferredoxinoxidoreduktas, med oxidation av ferredoxin och flavodoxin. Nitroso-radikaler bildar addukter med baspar av DNA, vilket leder till att DNA-kedjan bryts och cellerna dör.

PK/PD-förhållande

Effekten av metronidazol beror huvudsakligen på kvoten av den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) som är relevant för den berörda mikroorganismen.

Brytpunkter

För testning av metronidazol används vanliga utspädningsserier. Följande MIC har fastställts för att skilja mottagliga mikroorganismer från resistenta:

EUCAST (*Europeiska kommittén för antimikrobiell känslighetstestning*) brytpunkter som skiljer känsliga organismer (S) från resistenta organismer (R) är följande:

S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l

Antimikrobiellt spektrum

- Vanligen känsliga arter (procent över 90 %):

Peptostreptokocker, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium* sp, *Bacteroides* sp, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*

- Resistenta arter (cirka 50 %):

Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus

- Arter som inte alltid är känsliga (andelen varierar. Känsligheten kan inte bestämmas utan ett antibiogram):

Bifidobacterium, Eubacterium

- Antiparasitisk effekt:

Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.

Metronidazol har länge använts för behandling av trikomonala infektioner i urogenitalt område, amoebiasis och giardiasis. Metronidazol är också effektivt mot obligata anaeroba bakterier, med minsta hämmande koncentration och minsta bakteriedödande koncentration som är mycket nära, vilket resulterar i snabb terapeutisk effekt. Metronidazol är ineffektivt mot aeroba mikroorganismer.

Klinisk erfarenhet har visat att metronidazol tolereras väl. Dess plasma- och vävnadskoncentrationer är mycket högre än de som krävs för en framgångsrik antimikrobiell behandling. Dessutom passerar metronidazol blod-hjärnbarriären och dess terapeutiska koncentrationer i de flesta kroppsvätskor (t.ex. saliv, galla, urin, fostervätska, mjölk och abscessvar) är särskilt höga.

Mekanismer för resistens mot metronidazol

Mekanismerna för metronidazolresistens förstås fortfarande endast delvis.

I *H.pylori* orsakas resistens mot metronidazol av mutationer av en gen som kodar NADPH nitroreduktas. Dessa mutationer leder till ett utbyte av aminosyror, vilket gör enzymet inaktivt. Således sker inte aktiveringssteget av metronidazol till den aktiva nitrosoradikalen.

Stammar av *Bacteroides* som är resistenta mot metronidazol har gener som kodar nitroimidazolreduktaser och omvandlar nitroimidazoler till aminoimidazoler. Därför hämmas bildandet av de antibakteriellt effektiva nitrosoradikalerna.

Det finns full korsresistens mellan metronidazol och de andra nitroimidazolderivatet (tinidazol, ornidazol och nimorazol).

Förekomsten av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera beroende på region och tid. Därför bör specifik lokal information om resistens finnas tillgänglig, särskilt för adekvat behandling av allvarliga infektioner. Om det råder tvivel om effekten av metronidazol på grund av den lokala resistenssituationen, bör expertråd sökas. Speciellt vid allvarliga infektioner eller behandlingssvikt krävs mikrobiologisk diagnos inklusive bestämning av arter av mikroorganismen och dess mottaglighet för metronidazol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en enda intravenös infusion av 500 mg metronidazol är den genomsnittliga plasmakoncentrationen 18 µg/ml efter 20 min.

Infusion av Metronidazol var 8:e timme resulterar i en genomsnittlig plasmakoncentration på 18 µg/ml.

Infusion av Metronidazol var 12:e timme resulterar i en genomsnittlig plasmakoncentration på 13 µg/ml.

Distribution

Distributionen är snabb och signifikant i lungor, njurar, lever, hud, galla, saliv, kroppsvätskor och vaginalvätskor.

Metronidazol passerar placentabarriären och utsöndras i modersmjölk.

Plasmaproteinbindningen är mindre än 10 %.

Biotransformation

Metronidazol metaboliseras i två metaboliter, som har 10 till 30 % av den antibakteriella aktiviteten hos moderssubstanten.

Elimination

Halveringstiden är 8–10 timmar.

Cirka 60–80 % metronidazol utsöndras i urinen, med cirka 20 % i form av oförändrad förening. Detta förändrar urinfärgen till röd eller brun.

Små mängder metronidazol (6–15 %) utsöndras i feces.

Metronidazol avlägsnas snabbt under hemodialys, med halveringstiden minskad till 2,5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Metronidazol har visat sig vara mutagen i bakterier *in vitro*.

I *in vivo*-test producerade metronidazol inte mikrokärnor i polykromatiska erythrocyter i benmärg hos möss som fick intraperitoneal eller oral metronidazol i doser upp till 1 500 respektive 2 000 mg/kg. Vid dessa doser observerades inga uppenbara tecken på klinisk toxicitet.

I odlade humana perifera blodlymfocyter inducerade metronidazol inte kromosomavvikelse ens vid högsta testade koncentrationer på 10 mM, med eller utan metabolisk aktivering.

Karcinogen potential för oral metronidazol studerades på råttor, möss och hamstrar. Dessa studier visade att oralt använt metronidazol ökade incidensfrekvensen för lungtumörer hos möss och hos råttor även för andra tumörer, inklusive levertumörer. Däremot bekräftades inte dessa fynd i två livstids karcinogenicitetsstudier på hamstrar. En studie visade en signifikant förbättring av UV-inducerade hudtumörer hos hårlösa möss behandlade med metronidazol intraperitonealt (15 mcg/g kroppsvikt per dag i 28 veckor).

Reproduktionstoxicitet

Inga teratogena eller andra embryotoxiska effekter har observerats i undersökningar med råttor eller kaniner.

Efter upprepad administrering av metronidazol under 26–80 veckor till råttor har testikel- och prostatadystrofi endast observerats vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Dinatriumfosfatdodekahydrat (för pH-justering)

Citronsyramonohydrat (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhetstid

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Behållarens typ och innehåll

Behållaren är tillverkad av lågdensitetspolyeten (LDPE) utan tillsatser. Behållaren formas, fylls och

förseglas i en kontinuerlig integrerad arbetscykel, med tillämpning av blås-fyll-förseglingsteknologi. På utsidan av behållarhuvudet fixeras en gummiskiva med ett polyetenlock. Locket har två portar, en port för tillsats av läkemedel och en port för infusions slang.

En kartong innehåller 1 eller 10 behållare.

1 x 100 ml, 10 x 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga speciella krav. Endast för engångsbruk. Släng allt oanvänt innehåll. Får endast användas om lösningen är klar och färglös eller svagt gulaktig och om behållaren och förslutningen är oskadad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VIOSER S.A.

Parenteral Solutions Industry

9th km National Road Trikala-Larisa

Taxiarches, Trikala, 42100 Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33833

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2.3.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 3.12.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV TEXTEN

07.12.2022