

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

Elektrolyttisisältö mmol/1000 ml: Na⁺ 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 gestatioikä 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 gestatioikä 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 lähtötasolleen. Jos maksan toimintakoearvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehotettava 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 ilmaantua 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 glukosin heksokinaasimäärittämiä. Määrittämissä on havaittu nollatuloksia. Kaikissa testeissä, joissa raportoitiin häiriintymistä, oli kyse entsymaattisesta 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 hoitojaksot lisäävät haittavaikutusten riskiä.

Haittavaikutusten esiintymistiheyden kuvaamisessa käytetään jäljempänä seuraavia termejä:

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:	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 hättäväikutusta 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 hättäväikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat samat kuin aikuisilla.

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättäväikutusrekisteri

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 hättäväikutuksia, esim. maha-suolikanavan häiriöitä, heitehuimausta, heikotusta, päänsärkyä, dysartriaa, okologyyristä 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: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Imidatsolijohdokset.

ATC-koodi: J01XD01

Vaikutusmekanismi

Metronidatsoli on aihiolääke. Anaerobisissa olosuhteissa mikrobin 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 resistenteille (R) organismeille ovat seuraavat:

Grampositiiviset anaerobit (S: ≤ 4 mg/l, R: > 4 mg/l)

Gramnegatiiviset anaerobit (S: ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l)

Antibakteerinen kirjo

Herkät Peptostreptokokit
Clostridium, mukaan lukien *Clostridium perfringens* ja *Clostridium difficile*
Bacteroides, mukaan lukien *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium
Prevotella

Resistentit Aerobiset bakteerit
Mikroaerofiiliset streptokokit
Actinomyces
Arachnia
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 karsinogeenisia 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 aseptisia 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

Effective

Effective