

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trikozol 400 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg metronidatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 254,0 mg laktoosimonohydraattia ja 20,0 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, jakourteellinen kapselitabletti, pituus 17 mm ja leveys 8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anaerobisten infektioiden hoito ja ehkäisy. Epäspesifinen vaginiitti (*Gardnerella vaginalis*), trikomoniaasi, giardiaasi, amebiaasi, akuutti haavainen ientulehdus, Crohnin tauti, *Clostridium difficile*n aiheuttama koliitti. *Helicobacter pylori*-infektio potilailla, joilla on todettu peptinen haava (yhdessä amoksisilliinin tai tetrasykliinin ja protonipumpun estäjän kanssa).

Crohnin taudin hoitoon ja yleensä pitkäaikaiseen käyttöön vain sisätautien, kirurgian tai lastentautien erikoislääkärien määräyksellä.

Mikrobilääkkeiden käytön yhteydessä on noudatettava yleisiä suosituksia asianmukaisesta käytöstä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Akuutti anaerobinen infektio

Oraalisesti 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Anaerobisten infektioiden profylaksi

Leikkausta edeltävänä iltana oraalisesti 2 g kerta-annoksena ja leikkauksen jälkeen 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 3–7 vuorokautta. Kolorektaalisisä leikkauksissa suositetaan annostusta 400 mg oraalisesti 3 kertaa vuorokaudessa kahtena leikkausta edeltävänä vuorokautena ja juuri ennen leikkausta 500 mg metronidatsolia infuusiona. Jos appendisiitin yhteydessä on selvä epäily peritoniitista tai perforaatiosta, annetaan ennen leikkausta 500 mg metronidatsolia infuusiona, ja leikkauksen varmistettua epäilyn metronidatsolin antamista jatketaan 5 vuorokautta kuten anaerobisten infektioiden hoidossa.

Epäspesifinen vaginiitti

Aikuiset: 400 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokautta tai 2 g kerta-annoksena hoidon 1. ja 3. päivänä.

Nuoret: 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokautta tai 2 g kerta-annoksena.

Trikomoniasis

200 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokautta tai 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan. Vaihtoehtoisesti 800 mg aamulla ja 1 200 mg illalla kahtena peräkkäisenä vuorokautena tai kerta-annoshoido 2 g yhtenä annoksena.

Infektion uusiutumisen estämiseksi suositellaan seksuaalipartnerin hoitamista samanaikaisesti joko kerta-annoksella tai kahden vuorokauden hoidolla.

Giardiaasi

400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokautta. Hoito toistetaan tarvittaessa kahden viikon kuluttua. Kontrollitutkimus on aina syytä suorittaa.

Amebiaasi

Ameebakoliitin ja maksa-absessin hoito: oraalisesti 400–800 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–10 vuorokautta tai parenteraalisesti. Oireettomat kantajat hoidetaan kuten oireiset potilaat.

Ientulehdus

200–400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 3 vuorokautta.

Crohnin tauti

400 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Annostusta muutetaan vasteen mukaan (ks. kohta 4.1).

Clostridium difficile aiheuttama koliitti

400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–10 vuorokautta, tarvittaessa pitempään, jopa viikkojen ajan.

Helicobacter pylori -infektion hoito

400 mg 3 kertaa vuorokaudessa yhdistelmähoiton osana.

Pediatriset potilaat

Tabletit ovat puolitettavia. Pienille lapsille on harkittava muita annosmuotoja. Alla olevat annossuositukset eivät koske alle 8 viikon ikäisiä lapsia.

Anaerobiset infektiot

Oraaliseen hoitoon siirrytään heti kun se on mahdollista, jolloin annostellaan painonmukaisesti joko 20–30 mg/kg kerran vuorokaudessa tai 7,5 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa. Annos voidaan nostaa määrään 40 mg/kg/vrk infektion vaikeusasteesta riippuen. Hoidon kesto on tavallisesti 7 vuorokautta.

Anaerobisten infektioiden profylaksi

Alle 12-vuotiaat lapset: 20–30 mg/kg kerta-annoksena 1-2 tuntia ennen toimenpidettä.

Trikomoniasis

Alle 10-vuotiaat lapset: 40 mg/kg suun kautta kerta-annoksena tai 15–30 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 osaan annokseen 7 vuorokauden ajan.

Giardiaasi

Yli 10-vuotiaat lapset: 2 000 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan tai 400 mg kolme kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

7–10-vuotiaat lapset: 1 000 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

3–7-vuotiaat lapset: 600–800 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

1–3-vuotiaat lapset: 400 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

Vaihtoehtoisesti annostelu painon mukaan 15–40 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 osa-annokseen.

Ientulehdus

Oraalinen annostus kuten anaerobisissa infektioissa. Hoidon kesto on tavallisesti 7 vuorokautta, ientulehduksessa 3 vuorokautta.

Amebiaasi

Yli 10-vuotiaat lapset: 400–800 mg 3 kertaa vuorokaudessa 5–10 vuorokauden ajan.

7–10-vuotiaat lapset: 200–400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 5–10 vuorokauden ajan.

3–7-vuotiaat lapset: 100–200 mg 4 kertaa vuorokaudessa 5–10 vuorokauden ajan.

1–3-vuotiaat lapset: 100–200 mg 3 kertaa vuorokaudessa 5–10 vuorokauden ajan.

Vaihtoehtoisesti annostelu painon mukaan 35–50 mg/kg/vrk jaettuna 3 osa-annokseen 5–10 vuorokauden ajan, enintään 2 400 mg/vrk.

Helikobakteerin häätöhoito

Osana yhdistelmähoitoa 20 mg/kg/vrk. Enintään 1 000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen osa-annokseen 7–14 vuorokauden ajan. Hoidossa on noudatettava ajan tasalla olevia hoitosuosituksia.

Crohnin tauti

7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa. Annostusta muutetaan vasteen mukaan (ks. kohta 4.1).

Iäkkäät potilaat

Metronidatsolin annostusta ei tarvitse muuttaa, mikäli potilaalla ei ole merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 50–10 ml/min tai S-Krea 116–565 µmol/l) suositellaan metronidatsolin annosvälin pidentämistä 12 tuntiin. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min tai S-Krea yli 565 µmol/l) antovälin tulisi olla 24 tuntia. Metronidatsoli dialysoituu hyvin. Korvausannosta suositellaan hemodialyysin jälkeen niille potilaille, joilla hoidetaan vaikeaa infektiota. Peritoneaalidialyysipotilaille annostus on sama kuin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan metronidatsoliannoksen puolittamista ja mahdollisesti seerumin metronidatsolipitoisuuden määrityksiä annostuksen säätämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Koska tiedot mutageenisuusriskistä ihmiselle ovat riittämättömät (ks. kohta 5.3), metronidatsolivalmisteen pitkäaikaista käyttöä pitäisi harkita tarkkaan.

Pitkäkestoista (> 7 vrk) tai suuriannoksista metronidatsolihoitoa saavia potilaita ja potilaita, jotka sairastavat keskushermostoa affisioivaa tai hematologista sairautta, on syytä seurata huolellisesti metronidatsolihoidon aikana. Suuriannoksisen ja pitkäkestoisen hoidon aikana on kuvattu ilmaantuneen parestesioita, ataksiaa, huimausta, sekavuutta, kouristuksia ja perifeeristä neuropatiaa neurotoksisuuden merkkeinä. Jos metronidatsolia on käytettävä pakottavista syistä ohjeenmukaista

pitempään, säännöllisiä hematologisia tutkimuksia (erityisesti valkosoluarvon määrittämistä) suositellaan, sillä reversiibeliä neutropeniaa on raportoitu kehittyneen 2–4 %:lle potilaista, jotka ovat saaneet metronidatsolia pidempään kuin viikon ajan.

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

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

Metronidatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta silloin kun potilaalla on maksaperäinen enkefalopatia.

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita tai merkkejä ilmenee, Trikozol-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Potilaille tulee kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (metronidatsolin metaboliitti).

Metronidatsoli voi muiden antibioottien tapaan altistaa hiivainfektioille. Paradoksaalisesti, myös pseudomembranoottisen koliitin kehittymistä on raportoitu metronidatsolihoidon aikana.

Alkoholin käytöstä on syytä pidättäytyä täysin metronidatsolihoidon aikana sekä vähintään 2 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen antabusreaktion riskin vuoksi.

Metronidatsolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen vaikea ääreis- tai keskushermoston sairaus neurologisten oireiden pahenemisriskin vuoksi.

Apuaineet

Trikozol-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Trikozol-tabletit sisältävät 20 mg sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset metronidatsoliin

Fenytoiiniin, fenobarbitaalin, systeemisen prednisolonin, fenatsonin ja rifampisiiniin on todettu nopeuttavan metronidatsolin metaboliaa ja heikentävän sen tehoa.

Metronidatsolin vaikutus muihin lääkkeisiin

Metronidatsoli on CYP2C9-entsyymien estäjä. Metronidatsoli voi estää sulfonyyliureoiden (glibenklamidi, glimepiridi ja glipitsidi) metaboliaa ja voimistaa niiden vaikutuksia aiheuttaen hypoglykemiaa. Veren glukoosipitoisuuden seuraamista suositellaan yhteiskäytön aikana.

Metronidatsoli estää varfariinin metaboliaa, ja varfariinin vaikutus voi tehostua yhteiskäytössä. Samanaikaisen käytön aikana protrombiiniaikaa tulee seurata tiheämmin ja muuttaa varfariinin annosta.

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

On myös viitteitä metronidatsolin hidastavasta vaikutuksesta karbamatsepiinin, kinidiinin ja siklosporiinin metaboliaan tai eliminaatioon. Lääkkeiden pitoisuuksien seuranta suositellaan metronidatsolikuurin aikana.

Metronidatsoli heikentää litiumin munuaispuhdistumaa, joten seerumin litiumipitoisuutta, elektrolyyttejä ja potilaan munuaisfunktiota on yhteiskäytössä seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta.

Metronidatsoli voi nostaa busulfaanin pitoisuutta merkittävästi, mikä voi aiheuttaa vakavaa toksisuutta ja kuoleman.

Takrolimuusin pitoisuus voi nousta yhteiskäytössä metronidatsolin kanssa.

Muut yhteisvaikutukset

Metronidatsolia ja disulfiraamia ei pidä käyttää samanaikaisesti, sillä niiden yhteiskäytöstä on raportoitu aiheutuneen psykooseja ja sekavuustiloja.

Metronidatsolin ja atsatiopriinin tai fluorourasiilin yhteiskäytössä neutropenian vaara voi lisääntyä. Metronidatsolin samanaikainen käyttö nostaa fluorourasiilin pitoisuutta, mikä lisää toksisuutta, mutta ei lisää tehoa. Fluorourasiili on kapesitabiinin aktiivinen metaboliitti.

Astemitsoli ja terfenadiini voivat metronidatsolin kanssa käytettyinä altistaa potilasta rytmihäiriöille.

Metronidatsolin ja amiodaronin yhteiskäyttö voi lisätä kardiotoksisuuden (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia, asystole) riskiä.

Metronidatsoli voi aiheuttaa etanolin kanssa antabusreaktion. Alkoholien käytöstä on syytä pidättäytyä täysin metronidatsolihoidon aikana sekä vähintään 2 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Metronidatsoli voi häiritä UV-absorbanssin muutokseen perustuvia seerumin ASAT-, ALAT-, LDH-, triglyseridi- ja glukoosimäärityksiä.

4.6 He delmällisyy s, raskaus ja imetys

Raskaus

Metronidatsoli läpäisee istukan. Vaikka metronidatsoli ei ole osoittautunut ihmiselle teratogeeniseksi, sitä ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Raskauden myöhemmissä vaiheissa metronidatsolia voidaan käyttää.

Imetys

Metronidatsoli erittyy hyvin rintamaitoon, ja pitoisuus siinä vastaa pitoisuutta äidin plasmassa. Imeväisen on kuitenkin arvioitu saavan alle 1 % äidin käyttämästä päiväannoksesta, jos lääkettä käytetään imetyksen aikana. Lääkkeen kitkerä maku voi ilmetä rintamaidossa. Hoidettaessa imettäviä potilaita suositellaan käytettäväksi kerta-annoshoitoa ja pidettäväksi 12–24 tunnin tauko imetyksessä

lääkkeenoton jälkeen. Jos lääkettä joudutaan käyttämään viikon kuurina, tulisi imetys keskeyttää n. 10 vuorokaudeksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta sekavuustilasta, huimauksesta, hallusinaatioista, kouristuksista ja silmäoireista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, hänen pitää välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Alle 2 g:n päiväannoksina metronidatsoli on yleensä hyvin siedetty. Pahoinvointia, joskus oksentelua, epämiellyttävää makua suussa ja kielen tahmeutta voi esiintyä. Perifeeristä neuropatiaa on kuvattu erityisesti pitkäkestoisen metronidatsolihoiton yhteydessä. Lähes aina neuropatiaoireet häviävät nopeasti lääkkeen lopettamisen tai annoksen vähentämisen yhteydessä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($< 1/1\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Mukokutaaniset hiivainfektiot			
Veri ja imukudos		Leukopenia	Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki	
Psyykkiset häiriöt			Mielialamuutokset, hallusinaatiot, unettomuus	Psykoottiset häiriöt mukaan lukien sekavuus, masennus
Hermosto			Päänsärky, huimaus, kouristukset, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiät, enkefalopatia ^{*)} serebellaarinen syndrooma ^{*)}	Aseptinen meningiitti
Silmät			Näöntarkkuuden lievät, ohimenevät muutokset, kuten diplopia, myopia, näön hämärtyminen, näön heikentyminen, värinäön muutokset	Näköhermon sairaus/tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin			Lievät, ohimenevät muutokset kuulossa	Kuulon heikkeneminen/ kuulon menetys (myös sensorineuraalinen), tinnitus
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli, pahoinvointi, ylämahakipu, metallin maku suussa, suun kuivumisen tunne		Pseudomembranootti-nen koliitti, pankreatiitti	Oksentelu, suun limakalvojen tulehdus, ruokahaluttomuus, kielen värinmuutos / karhea kieli

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Maksa ja sappi			Suurentuneet maksaentsyymi- arvot (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi), kolestaattinen tai sekamuotoinen hepatiitti ja hepatosellulaarinen maksavaurio, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta	Maksan vajaatoiminta**)
Iho ja ihonalainen kudosis			Makulopapulaarinen ihottuma, kutina, lääkeaineihottuma, urtikaria, angioedeema, märkärakkulaisten iho-oireiden puhkeaminen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria, virtsan värjäytyminen tummaksi	
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys	Kuume

*)Hyvin harvoin on raportoitu enkefalopatiaa (esim. sekavuutta) tai subakuuttia serebellaarista syndroomaa (esim. ataksia, dysartria, kävelyn huononeminen, nystagmus ja vapina), joka saattaa poistua, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

***)Maksansiirron vaatineita maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu ilmenneen potilaille, joita hoidettiin samanaikaisesti metronidatsolilla ja muilla antibiooteilla.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset, niiden yleisyys ja vakavuus ovat lapsilla samoja kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Potilaalle annetaan lääkettä. Muilta osin yliannostuksen jälkeinen hoito on oireenmukaista. Hemodialyysillä voidaan tarvittaessa nopeuttaa metronidatsolin eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Metronidatsoli on nitroimidatsolijohdos, joka vaikuttaa bakterisidisesti estämällä spesifisesti anaerobien DNA-synteesiä. Metronidatsolilla on osoitettu teho grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin anaerobeihin bakteereihin. Lisäksi sillä on osoitettu teho moniin alkueläimiin. Metronidatsolin vaikutusmekanismia alkueläinten aiheuttamissa taudeissa ei täysin tunneta. Erään hypoteesin mukaan metronidatsolin pelkistetyt metaboliitit hapettuvat parasitiissa superoksidianioneja ja hydroksyyliiradikaaleja tuottamalla, mikä johtaa alkueläimen kuolemaan mahdollisesti DNA-vaurion kautta.

Bakteeriherkkyys

Herkät	<i>Peptostreptococcus</i> <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>Gardnerella vaginalis</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Resistentit	Aerobiset bakteerit Mikroaerofiiliset bakteerit Fakultatiiviset anaerobiset bakteerit

Alkueläinherkkyys

Herkät	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i>
--------	--

Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa, silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

Anaerobisten bakteerien metronidatsoliresistenssi on harvinaista, joskin esim. resistenttejä *Bacteroides fragilis*-kantoja on satunnaisesti kuvattu. Metronidatsolille resistenttejä *Helicobacter pylori*-kantoja on esiintynyt *B. fragilis*-resistenssiä huomattavasti useammin, erikoisesti enemmän naisilla kuin miehillä. Resistenssimekanismit on esitetty mainittujen kantojen kyvyttömyyttä kehittää riittävä redox-potentiaali metronidatsolin pelkistämiseksi. Esitettyä resistenssimekanismia tukevat havainnot, joissa resistentit kannat on saatu koeolosuhteissa jälleen metronidatsolille herkiksi pitämällä niitä muutamia tunteja anaerobisissa olosuhteissa.

Myös metronidatsolille resistenttejä trikomonas-kantoja on kuvattu.

5.2 Farmakokineetiikka

Metronidatsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on lähes 100 %, ja merkittävää ensikierron metaboliaa ei tapahdu. Huippupitoisuudet plasmassa ovat

keskimäärin 5–6 µg/ml 200 mg:n kerta-annoksen, 7–9 µg/ml 400 mg:n kerta-annoksen ja 30–45 µg/ml 2 g:n kerta-annoksen jälkeen, ja ne saavutetaan ½–2 tunnissa. Vakaan tilan kinetiikkakokeessa annostuksen 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa tuottama huippupitoisuus oli keskimäärin 17 µg/ml ja pienin pitoisuus 5 µg/ml. Terapeuttisena plasman pitoisuutena pidetään tasoa 3–6 µg/ml.

Metronidatsolin sitoutumisaste seerumin valkuaisaineisiin on matala n. 11 % ja jakautumistilavuus on 0,6–1,1 l/kg. Metronidatsoli jakautuu nopeasti useimpiin kudoksiin, läpäisee istukan ja erittyy mm. sappeen, rintamaitoon, sylkeen, emätineritteeseen sekä siemennesteeseen. Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat 60–100 % plasman pitoisuuksista. Metronidatsoli penetroituu hyvin absesseihin.

Metronidatsoli hajoaa maksassa oksidatiivisesti (hydroksi- ja happometaboliitit) ja glukuronidoitumalla. Hydroksimetaboliitilla on antimikrobista tehoa, ja sen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$), 9–19 h, on hieman pitempi kuin metronidatsolilla (6–10 h).

10–20 % metronidatsolista erittyy virtsaan muuttumattomana, 30–40 % hydroksimetaboliittina, 10–20 % happometaboliittina ja glukuronidikonjugaatteina. Alle 8 viikon ikäisillä imeväisillä metronidatsolin eliminaatio on huomattavan hidasta metaboliareittien kehittymättömyyden vuoksi. Tämän jälkeen farmakokinetiikassa ei havaita merkittäviä eroja aikuisiin verrattuna. Ikäänntyminen sinällään ei vaikuta metronidatsolin farmakokinetiikkaan. Maksan vajaatoiminnassa metronidatsolin eliminaatio hidastuu ($t_{1/2}$ on n. 20 h). Munuaisten vajaatoiminta hidastaa metronidatsolin metaboliittien poistumista huomattavasti. Metronidatsoli ja sen metaboliitit eliminoituvat tehokkaasti hemodialyysissä. Peritoneaalidialyysipotilailla metronidatsolin eliminaatio ei merkittävästi eroa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metronidatsolin akuutti toksisuus ilmenee ainoastaan hyvin suurilla annoksilla. Rotilla LD_{50} on yli 5 g/kg. Metronidatsoli ja eräät sen metaboliiteista ovat osoittautuneet mutageenisiksi *in vitro* -bakteeritesteissä. Tutkimukset, jotka tehtiin mammaalisoluilla *in vitro* samoin kuin jyrsijöillä ja ihmisillä *in vivo* eivät antaneet riittäviä todisteita metronidatsolin mutageenisesta vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisesta vaikutuksesta. Metronidatsolin käyttöä tulisi kuitenkin harkita tarkkaan, silloin kun hoitajakso on pitkä (ks. kohta 4.4).

Metronidatsolin karsinogeenisuus on tutkittu hiirillä ja rotilla. Metronidatsoli lisäsi merkittävästi keuhkosityöpää hiirillä ja aivolisäke-, kives- ja rintasyöpää rotilla. Korkeat annokset aiheuttivat apinoilla mikroskooppisia maksamuutoksia ja koirilla keskushermoston haittavaikutuksia. Kuitenkin tulokset vastaavista tutkimuksista hamstereilla ovat olleet negatiivisia eivätkä epidemiologiset tutkimukset ihmisillä ole osoittaneet lisääntyntä karsinogeenista riskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Sorbitoli
Liivate
Natriumitärkkelysglykolaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 14, 30 ja 100 tablettia HDPE-muovitolkissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8556

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. syyskuuta 1983
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trikozol 400 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mg metronidazol.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 254,0 mg laktosmonohydrat och 20,0 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, kapselformad tablett med brytskåra, längd 17 mm och bredd 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av och profylax mot anaeroba infektioner. Ospecifik vaginit (*Gardnerella vaginalis*), trikomoniasis, giardiasis, amöbiasis, akut ulcerös gingivit, Crohns sjukdom, kolit orsakad av *Clostridium difficile*. *Helicobacter pylori* -infektion hos patienter med konstaterat peptiskt sår (tillsammans med amoxicillin eller tetracyklin och protonpumpshämmare).

För behandling av Crohns sjukdom och överlag för långvarig användning, endast med förskrivning av specialister i invärtesmedicin, kirurgi eller pediatrik.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

Akut anaerob infektion

Peroralt 400 mg 3 gånger dagligen.

Profylax mot anaeroba infektioner

Kvällen före operation peroralt 2 g som engångsdos och efter operationen 400 mg 3 gånger dagligen i 3–7 dagar. Vid kolorektala operationer rekommenderas doseringen 400 mg peroralt 3 gånger dagligen i två dygn före operationen och strax före operationen 500 mg metronidazol som infusion. Om det vid appendicit finns en klar misstanke om peritonit eller perforation ges 500 mg metronidazol som infusion före operationen och sedan operationen har bekräftat misstanken, fortsatt behandling med metronidazol i 5 dagar som vid behandling av anaeroba infektioner.

Ospecifik vaginit

Vuxna: 400 mg 2–3 gånger dagligen i 5–7 dagar eller 2 g som engångsdos dag 1 och 3 i behandlingen.
Ungdomar: 400 mg 2 gånger dagligen i 5–7 dagar eller 2 g som engångsdos.

Trikomoniasis

200 mg 3 gånger dagligen i 7 dagar eller 400 mg 2 gånger dagligen i 5–7 dagar. Alternativt 800 mg på morgonen och 1 200 mg på kvällen två dagar i rad eller behandling med 2 g som engångsdos.

För att förhindra återfall av infektionen rekommenderas samtidig behandling av sexualpartner antingen med en engångsdos eller med två dygns behandling.

Giardiasis

400 mg 3 gånger dagligen i 7 dagar. Behandlingen upprepas vid behov efter två veckor.
Kontrollundersökning ska alltid göras.

Amöbiasis

Behandling av amöbakolit och leverabscess: peroralt 400–800 mg 3 gånger dagligen i 7–10 dagar eller parenteralt. Symtomfria bärare behandlas som patienter med symtom.

Gingivit

200–400 mg 3 gånger dagligen i 3 dagar.

Crohns sjukdom

400 mg 2 gånger dagligen. Dosjustering enligt svar (se avsnitt 4.1).

Kolit orsakad av Clostridium difficile

400 mg 3 gånger dagligen i 7–10 dagar, vid behov längre, upp till flera veckor.

Behandling av infektion med Helicobacter pylori

400 mg 3 gånger dagligen som del i kombinationsbehandling.

Pediatrik population

Tabletterna kan halveras. För små barn ska andra dosformer övervägas. Nedanstående dosrekommendationer gäller inte barn under 8 veckor.

Anaeroba infektioner

Övergång till peroral behandling ska ske genast det är möjligt med dosering enligt vikt antingen 20–30 mg/kg en gång dagligen eller 7,5 mg/kg 3 gånger dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg/kg/dygn beroende på infektionens svårighetsgrad. Behandlingens längd är vanligen 7 dagar.

Profylax mot anaeroba infektioner

Barn under 12 år: 20–30 mg/kg som engångsdos 1–2 timmar före ingreppet.

Trikomoniasis

Barn under 10 år: 40 mg/kg peroralt som engångsdos eller 15–30 mg/kg/dygn fördelat på 2–3 doser i 7 dagar.

Giardiasis

Barn över 10 år: 2 000 mg en gång dagligen i 3 dagar eller 400 mg tre gånger dagligen i 5 dagar.

Barn 7–10 år: 1 000 mg en gång dagligen i 3 dagar.

Barn 3–7 år: 600–800 mg en gång dagligen i 3 dagar.

Barn 1–3 år: 400 mg en gång dagligen i 3 dagar.

Alternativt dosering enligt vikt 15–40 mg/kg/dygn fördelat på 2–3 doser.

Gingivit

Peroral dosering som vid anaeroba infektioner. Behandlingens längd är vanligen 7 dygn, vid gingivit 3 dygn.

Amöbiasis:

Barn över 10 år: 400–800 mg 3 gånger dagligen i 5–10 dagar.

Barn 7–10 år: 200–400 mg 3 gånger dagligen i 5–10 dagar.

Barn 3–7 år: 100–200 mg 4 gånger dagligen i 5–10 dagar.

Barn 1–3 år: 100–200 mg 3 gånger dagligen i 5–10 dagar.

Alternativt dosering enligt vikt 35–50 mg/kg/dygn fördelat på 3 doser i 5–10 dagar, högst 2 400 mg/dygn.

Eliminering av Helicobacter pylori

Som del i kombinationsbehandling 20 mg/kg/dygn. Högst 1 000 mg per dag fördelat på två doser i 7–14 dagar. I behandlingen ska aktuella behandlingsrekommendationer följas.

Crohns sjukdom

7,5 mg/kg 2 gånger dagligen. Dosjustering enligt svar (se avsnitt 4.1).

Äldre patienter

Metronidazoldosen behöver inte justeras om patienten inte har betydande njur- eller leversvikt.

Njur- och leversvikt

Vid medelsvår njursvikt (kreatininclearance 50–10 ml/min eller S-Krea 116–565 µmol/l) rekommenderas förlängning av dosintervallet för metronidazol till 12 timmar. Vid svår njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min eller S-Krea över 565 µmol/l) bör dosintervallet vara 24 timmar. Metronidazol elimineras bra via dialys. Ersättande dos rekommenderas efter hemodialys till de patienter som behandlas för svår infektion. För peritonealdialyspatienter är doseringen densamma som vid svår njursvikt.

För patienter med svår njursvikt rekommenderas halverad metronidazoldos och eventuellt bestämningar av metronidazolkoncentrationen i serum för dosjusteringar.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Njur- och/eller leversvikt, se avsnitt 4.2.

Eftersom det finns endast begränsade data om risken för mutagenitet hos människan (se avsnitt 5.3) bör långvarig användning av metronidazol övervägas noga.

Patienter som får metronidazolbehandling under längre tid (> 7 dagar) eller i stora doser och patienter med sjukdom som afficerar centrala nervsystemet eller hematologisk sjukdom ska övervakas noga under behandling med metronidazol. Under behandling med stora doser och behandling under längre tid har parestesier, ataxi, yrsel, förvirring, kramper och perifer neuropati rapporterats som tecken på neurotoxicitet. Om metronidazol av tvingande skäl måste användas längre än vad som anges i anvisningarna, rekommenderas regelbundna hematologiska undersökningar (särskilt bestämning av värdet för vita blodkroppar) eftersom utveckling reversibel neutropeni har rapporterats hos 2–4 % av de patienter som har fått metronidazol längre än en vecka.

Med preparat som innehåller metronidazol avsedda för systemisk användning har fall av allvarlig levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång, rapporterats hos patienter med Cockaynes

syndrom. Dessa effekter har inträtt mycket snabbt efter påbörjad behandling. Före metronidazolbehandling ska patienter med Cockaynes syndrom genomgå en noggrann nytta-riskbedömning och metronidazol ska påbörjas endast om det inte finns några andra behandlingsalternativ att tillgå. Leverfunktionen ska testas strax före behandlingsstarten och ska övervakas under hela behandlingen och efter behandlingen tills leverfunktionen ligger på normalnivå eller har återgått till utgångsnivån. Om levervärdena stiger tydligt under behandlingen ska behandlingen avslutas.

Patienter med Cockaynes syndrom ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som tyder på eventuell leverskada och i så fall sluta använda metronidazol.

Försiktighet ska iakttas vid användning av metronidazol hos patienter med hepatisk encefalopati.

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid användning av metronidazol (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos uppträder, ska behandlingen med Trikozol omedelbart avbrytas.

Patienterna ska informeras om att metronidazol kan färga urinen mörk (en metabolit av metronidazol).

Metronidazol kan liksom andra antibiotika öka känsligheten för svampinfektioner. Paradoxalt har även utveckling av pseudomembranös kolit rapporterats under behandling med metronidazol.

Det finns anledning till total avhållsamhet från alkoholkonsumtion under behandling med metronidazol samt minst 2 dygn efter avslutad behandling på grund av risken för antabusreaktion.

Metronidazol ska användas med försiktighet hos patienter med aktiva eller kroniska svåra perifera eller centrala sjukdomar i nervsystemet på grund av risk för försämring av neurologiska symtom.

Hjälpämnen

Trikozoltablettorna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Trikozoltablettorna innehåller 20 mg sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på metronidazol

Fenytoin, fenobarbital, systemiskt prednisolon, fenazon och rifampicin har konstaterats påskynda metronidazols metabolism och försämma dess effekt.

Effekter av metronidazol på andra läkemedel

Metronidazol är en CYP2C9-hämmare. Metronidazol kan hämma metabolismen av sulfonylurea (glibenklamid, glimepirid och glipizid) och förstärka deras effekter med hypoglykemi som följd. Övervakning av glukoskoncentrationen i blod rekommenderas vid samtidig användning.

Metronidazol hämmar metabolismen av warfarin och effekten av warfarin kan förstärkas vid samtidig användning. Vid samtidig användning ska protrombintiden övervakas tätare och warfarindosen justeras.

Metronidazol hämmar levermetabolismen av fenytoin och vid samtidig användning ska fenytoinkoncentrationen i serum övervakas och dosen vid behov justeras.

Det finns även hänvisningar om metronidazols hämmande effekt på metabolismen eller elimineringen av karbamazepin, kinidin och ciklosporin. Övervakning av läkemedlens koncentrationer rekommenderas under behandling med metronidazol.

Metronidazol nedsätter njurclearance av litium och därför ska litiumkoncentrationen i serum, elektrolyter och patientens njurfunktion vid samtidig användning övervakas och dosen vid behov justeras.

Metronidazol kan öka koncentrationen av busulfan avsevärt, vilket kan leda till allvarlig toxicitet och dödsfall.

Koncentrationen av takrolimus kan stiga vid samtidig användning av metronidazol.

Övriga interaktioner

Metronidazol och disulfiram ska inte användas samtidigt eftersom psykoser och förvirringstillstånd har rapporterats vid samtidig användning.

Vid samtidig användning av metronidazol och azatioprin eller fluorouracil kan risken för neutropeni öka. Samtidig användning av metronidazol ökar koncentrationen av fluorouracil, vilket ökar toxiciteten men inte effekten. Fluorouracil är en aktiv metabolit av kapecitabin.

Astemizol och terfenadin kan vid samtidig användning med metronidazol öka patientens benägenhet för arytmier.

Samtidig användning av metronidazol och amiodaron kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, torsades de pointes, asystole).

Metronidazol kan tillsammans med etanol orsaka en antabusreaktion. Det finns anledning till total avhållsamhet från alkoholkonsumtion under behandling med metronidazol samt minst 2 dygn efter avslutad behandling.

Metronidazol kan störa av ASAT-, ALAT-, LDH-, triglycerid- och glukosbestämningar i serum baserade på förändringar i UV-absorbans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metronidazol passerar placenta. Även om metronidazol inte har visat sig vara teratogent för människan ska det inte användas under graviditetens första trimester. Under senare graviditetsstadier kan metronidazol användas.

Amning

Metronidazol utsöndras bra i bröstmjolk och koncentrationen i bröstmjolk motsvarar koncentrationen i moderns plasma. Spädbarn har dock uppskattats få mindre än 1 % av moderns dagliga dos om läkemedlet används under amning. Läkemedlets beska smak kan framträda i bröstmjolk. Vid behandling av ammande patienter rekommenderas behandling med engångsdos och ett 12–24 timmars uppehåll i amningen efter intag av läkemedlet. Om läkemedlet behöver användas som en veckas kur bör amningen avbrytas i ca 10 dagar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska varnas för eventuella tillstånd av förvirring, yrsel, hallucinationer, kramper och

ögonsymtom (se avsnitt 4.8). Patienter som får dessa symtom ska undvika att köra bil och använda maskiner som kräver skärpt uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Vid dagliga doser under 2 g har metronidazol i allmänhet tolererats väl. Illamående, ibland kräkningar, obehaglig smak i munnen och kletig tunga kan förekomma. Perifer neuropati har rapporterats särskilt vid långvarig behandling med metronidazol. Nästan alltid försvinner neuropatisymtomen snabbt när läkemedlet sätts ut eller dosen minskas.

Följande frekvenskategorier används:

Vanliga ($\geq 1/100$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($< 1/1\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner	Mukokutana svampinfektioner			
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni	Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni	
Immunsystemet			Anafylaktisk chock	
Psykiska störningar			Förändrad sinnesstämning, hallucinationer, sömnlöshet	Psykotiska störningar inklusive förvirring, depression
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk, yrsel, kramper, ataxi, perifer neuropati, parestesier, encefalopati ^{*)} , cerebellärt syndrom ^{*)}	Aseptisk meningit
Ögon			Lindriga, övergående förändringar i synskärpan, såsom diplopi, myopi, dimsyn, synnedsättning, förändrat färgseende	Sjukdom/inflammation i synnerven
Öron och balansorgan			Lindriga, övergående förändringar i hörseln	Nedsatt hörsel/ hörselförlust (även sensorineural), tinnitus
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, smärta i övre delen av buken, metallsmak i munnen, muntorrhet		Pseudomembranös kolit, pankreatit	Kräkningar, inflammation i munslemhinnorna, aptitlöshet, missfärgad tunga / sträv tunga

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, alkalisk fosfatas), kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland med gulsot	Leversvikt**)
Hud och subkutan vävnad			Makulopapulärt utslag, klåda, läkemedelsutslag, urtikaria, angioödem, utbrott av hudsymtom med variga blåsor	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generell exantematös pustulos
Njurar och urinvägar			Dysuri, mörkfärgning av urinen	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet	Feber

*) I mycket sällsynta fall har det rapporterats encefalopati (t.ex. förvirring) eller subakut cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, försämrad gång, nystagmus och tremor) som kan försvinna när läkemedlet sätts ut.

***) Fall av leversvikt som har krävt levertransplantation har rapporterats hos patienter som behandlades samtidigt med metronidazol och andra antibiotika.

Pediatrisk population

Biverkningar, deras frekvens och svårighetsgrad 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Metronidazols terapeutiska bredd är stor. I kemoterapi vid cancersjukdomar och som adjuvans vid strålbehandling används upp till 10-faldiga doser jämfört med antimikroba doser. När metronidazol har administrerats i dosen 6–10 g dagligen varannan dag har neurotoxiska effekter observerats hos patienterna (kramper och perifer neuropati) efter 5–7 dagar. Efter engångsdoser med 10–15 g har illamående, kräkningar och ataxi förekommit. Mindre överdoser medför närmast besvär i övre delen av buken.

Behandling

Patienterna ska ges medicinskt kol. I övrigt är behandlingen efter en överdosering symtomatisk. Med hemodialys kan elimineringen av metronidazol vid behov påskyndas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, nitroimidazolderivat, ATC-kod: P01AB01.

Metronidazol är ett nitroimidazolderivat med baktericid verkan genom specifik hämning av DNA-syntesen hos anaeroba bakterier. Metronidazol har påvisad effekt mot grampositiva och gramnegativa anaeroba bakterier. Dessutom har det påvisad effekt mot många protozoer. Metronidazols verkningsmekanism vid sjukdomar orsakade av protozoer är inte fullständigt känd. Enligt en hypotes syrsätts reducerade metaboliter av metronidazol i parasiter genom produktion av superoxidanjoner och hydroxylradikaler, vilket leder till död för protozoer möjligen via DNA-skada.

Bakteriekänslighet

Känsliga	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> , inklusive <i>Clostridium perfringens</i> och <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides</i> , inklusive <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Resistenta	Aeroba bakterier Mikroaerofila bakterier Fakultativa anaeroba bakterier

Resistens hos protozoer

Känsliga	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i>
----------	--

Resistenssituationen för en del arter kan variera geografiskt och tidsmässigt och därför är information om lokal resistens önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner.

Det finns anledning att efter behov inhämta råd av experter när den lokala resistensen är sådan att läkemedlets effekt åtminstone på vissa infektioner är osäker.

Det är sällsynt att anaeroba bakterier är resistenta mot metronidazol även om enstaka fall av t.ex. resistenta *Bacteroides fragilis*-stammar har beskrivits. Metronidazolresistenta *Helicobacter pylori*-stammar har förekommit avsevärt oftare än *B. fragilis*-resistens, särskilt mer hos kvinnor än hos män. Föreslagna resistensmekanism är de ovanstående stammarnas oförmåga att utveckla adekvat redox-potential för att reducera metronidazol. Den föreslagna resistensmekanismen stöds av observationer där resistenta stammar i *in vitro*-förhållanden har gjorts känsliga för metronidazol igen genom att hålla dem några timmar i anaeroba förhållanden.

Även metronidazolresistenta trikomonasstammar har beskrivits.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat metronidazol absorberas snabbt och fullständigt. Biotillgängligheten är nästan 100 % och ingen betydande första passage-metabolism inträffar. Maximala plasmakoncentrationer är i genomsnitt 5–6 µg/ml efter en 200 mg engångsdos, 7–9 µg/ml efter en 400 mg engångsdos och 30–45 µg/ml efter en 2 g engångsdos och uppnås inom ½–2 timmar. I ett kinetiskt test vid jämviktskoncentration var den högsta koncentrationen vid dosering 400 mg 2 gånger dagligen i

genomsnitt 17 µg/ml och den lägsta koncentrationen 5 µg/ml. Nivån 3–6 µg/ml anses vara terapeutisk plasmakoncentration.

Metronidazols bindningsgrad till serumproteiner är låg ca 11 % och distributionsvolymen är 0,6–1,1 l/kg. Metronidazol distribueras snabbt till de flesta vävnader, passerar placenta och utsöndras bl.a. i galla, bröstmjölk, saliv, vaginalt sekret samt sädesvätska. Koncentrationerna i hjärnryggmärgsvätska är 60–100 % av plasmakoncentrationerna. Metronidazol penetrerar abscesser bra.

Metronidazol nedbryts oxidativt i levern (hydroxi- och syrametaboliter) och genom glukuronidering. Hydroximetaboliten har antimikrob effekt och har en aning längre halveringstid för eliminering ($t_{1/2}$) 9–19 h än metronidazol (6–10 h).

10–20 % av metronidazol utsöndras oförändrat med urinen, 30–40 % som hydroximetabolit, 10–20 % som syrametabolit och glukuronidkonjugater. Spädbarn under 8 veckor har en anmärkningsvärt långsam eliminering av metronidazol på grund av outvecklade vägar för metabolism. Därefter observeras inga väsentliga skillnader i farmakokinetik jämfört med vuxna. Åldrande i sig påverkar inte metronidazols farmakokinetik. Vid leversvikt elimineras metronidazol långsammare ($t_{1/2}$ är ca 20 h). Njursvikt hämmar elimineringen av metronidazols metaboliter avsevärt. Metronidazol och dess metaboliter elimineras effektivt vid hemodialys. Hos peritonealdialyspatienter skiljer sig inte elimineringen av metronidazol i väsentlig grad från elimineringen hos patienter med svår njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av metronidazol uppträder endast vid mycket höga doser. Hos råttor är LD_{50} över 5 g/kg. Metronidazol och en del av dess metaboliter har visat sig vara mutagena i *in vitro* tester på bakterier. Studier på mammalieceller *in vitro* gav liksom för gnagare och människor *in vivo* inte tillräckliga bevis för metronidazols mutagena effekter. Endast en del av studierna gav hänvisningar om mutagena effekter. Långvarig användning av metronidazol bör dock övervägas noga (se avsnitt 4.4).

Metronidazols karcinogenicitet har undersökts hos möss och råttor. Metronidazol ökade påtagligt cancer i lungorna hos möss och cancer i hjärnbihaget, testiklarna och juvren hos råttor. Höga doser orsakade mikroskopiska leverförändringar hos apor och biverkningar på centrala nervsystemet hos hundar. Emellertid har resultaten av motsvarande studier på hamstrar varit negativa och epidemiologiska studier på människor har inte heller visat någon ökad karcinogen risk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Sorbitol
Gelatin
Natriumstärkelseglykolat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Förvaring

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 30 och 100 tabletter i HDPE-plastburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8556

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 september 1983
Datum för den senaste förnyelsen: 11 november 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2020