

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. Kolorektaalisissa 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-annoshoito 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 kehoitettava 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.

Potilaalle 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-entsyymin 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 sikloporiinin metaboliaan tai eliminaatioon. Lääkkeiden pitoisuuksien seuranta suositellaan metronidatsolikuurin aikana.

Metronidatsoli heikentää litiumin munuaispuhdistumaa, joten seerumin litiumipitoisuutta, elektrolyyttejä ja potilaan munuaisfunktioita 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 neutropeenian 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. Alkoholin 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 metronidatsolihoitoon 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, trombositopenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen sokki	
Psyykkiset häiriöt			Mielialamuutokset, hallusinaatiot, unettomuus	Psykoottiset häiriöt mukaan lukien sekavuus, masennus
Hermosto			Päänsärky, huimaus, kouristukset, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, 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, lääkeainehottuma, 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 Farmakokinetiikka

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. Ikääntyminen 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 hoitojakso 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
Natriumtärkkelysglykolaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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 Oyj
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

19.3.2019