

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metronidazol Actavis 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg metronidazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 50 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Metronidazol er indisert hos voksne og barn ved følgende indikasjoner:

Infeksjon fremkalt av *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Bakteriell vaginose. Kan være effektivt ved akutt ulcererende gingivitis (Vincent's angina).

Behandling av anaerobe infeksjoner. Profylakse ved colon-/rektum-kirurgi. Til behandling av aktiv Morbus Crohn.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibiotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ved angivelse av dosen i mg/kg, skal en maksimal dose på 2400 mg/dag ikke overskrides for noen av indikasjonene.

Bakteriell vaginose:

Voksne: 2000 mg som én enkeltdose 1. og 3. dag til pasient og partner eller 500 mg to ganger daglig i 7 dager.

Ungdom: 500 mg to ganger daglig i 5-7 dager eller 2000 mg som én enkeltdose.

Trichomonasinfeksjon:

Pasient og partner bør om mulig behandles samtidig.

Voksne og ungdom: 2000 mg som én enkeltdose, eller 250 mg tre ganger daglig i 7 dager, eller 500 mg to ganger daglig i 5-7 dager.

Barn <10 år: 40 mg/kg peroralt som én enkeltdose eller 15-30 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser i 7 dager, maksimalt 2000 mg/dose.

Giardiasis:

Voksne: 2000 mg én gang daglig i 3 dager eller 500 mg to ganger daglig i 5-10 dager.
Barn >10 år: 2000 mg én gang daglig i 3 dager, eller 250 mg tre ganger daglig i 5 dager, eller 500 mg to ganger daglig i 7-10 dager.
Barn 7-10 år: 1000 mg én gang daglig i 3 dager.
Barn 3-7 år: 750 mg én gang daglig i 3 dager.
Barn 1-3 år: 500 mg én gang daglig i 3 dager.

Alternativt kan dosen uttrykkes i mg/kg kroppsvekt:
15–40 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser.

Amøbiasis - Amøbedysenteri:

Voksne og barn over 10 år: 2000-2500 mg som én enkeltdose i 2-3 dager eller 750 mg tre ganger daglig i 5-10 dager.

Amøbiasis - Leverabscess:

Voksne og barn over 10 år: 750 mg - 2,5 g én gang daglig i 2 dager eller 500 mg tre ganger daglig i 5 dager.

Amøbiasis barn:

Barn >10 år: 500-750 mg tre ganger daglig i 5-10 dager.
Barn 7-10 år: 250-500 mg tre ganger daglig i 5-10 dager.
Barn 3-7 år: Andre legemiddelformer / styrker kan være bedre egnet til administrasjon til denne populasjonen.
Barn 1-3 år: Andre legemiddelformer / styrker kan være bedre egnet til administrasjon til denne populasjonen.
Alternativt kan dosen uttrykkes i mg/kg kroppsvekt:
35-50 mg/kg daglig fordelt på 3 doser i 5-10 dager, men maksimalt 2400 mg/dag.

Anaerobe infeksjoner:

Administreres enten alene eller sammen med andre passende antibakterielle midler. Doseringen tilpasses etter infeksjonens alvorlighetsgrad. Behandlingen bør vanligvis vare i minst 7 dager.

Voksne og barn >12 år: 500 mg hver 8. time.
Barn >8 uker opptil 12 år: Vanlig dose er 20-30 mg/kg daglig som én enkeltdose eller fordelt på doser à 7,5 mg/kg hver 8. time. Døgndosen kan økes til 40 mg/kg, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad. Behandlingsvarigheten er vanligvis 7 dager.
Barn <8 uker: 15 mg/kg daglig som én enkeltdose eller fordelt på doser à 7,5 mg/kg hver 12. time.
Hos nyfødte med gestasjonsalder <40 uker kan metronidazol akkumuleres i første leveuke. Serumkonsentrasjonen bør kontrolleres etter noen døgn med behandling.

Profylaktisk ved colon-/rectumkirurgi:

Doseringen må avpasses etter pasientens tilstand. Antibiotika kan også være nødvendig.
Barn <12 år: 20-30 mg/kg som én enkeltdose 1-2 timer før operasjon.
Nyfødte med gestasjonsalder <40 uker: 10 mg/kg kroppsvekt som én enkeltdose før operasjon.

Akutt ulcererende gingivitt:

250 mg tre ganger daglig i 3 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre nitroimidazolderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ved høydosering ved amøbiasis: Bloddyskrasi og aktiv sykdom i sentralnervesystemet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av alkohol samtidig med metronidazol og minst 1 dag etter avsluttet behandling må frarådes pga. av faren for disulfiramliknende (antabus) reaksjon.

Mutagent i bakterietester og karsinogent i enkelte dyreforsøk. Kreftrisiko hos mennesker er foreløpig ikke påvist, men det bør utvises forsiktighet med langtidsbruk og hyppig behandling. Unødig bruk av preparatet bør unngås.

Ved mistanke om syfilis bør behandling med metronidazol utsettes til klar diagnose foreligger.

Blodbildet bør kontrolleres ved langtidsbehandling og ved behandling med høye doser.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med hepatisk encefalopati.

Bør brukes med forsiktighet ved aktiv eller kronisk perifer eller sentralnervøs lidelse pga. risiko for forverrelse av nevrologiske symptomer.

Fertile kvinner, se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming.

Hepatotoksisitet hos pasienter med Cockaynes syndrom

Det er rapportert tilfeller om alvorlig hepatotoksisitet/akutt leversvikt hos pasienter med Cockaynes syndrom etter bruk av produkter som inneholder metronidazol til systemisk bruk. Dette inkluderer fatale tilfeller med hurtig sykdomsdebut etter behandlingsstart. Metronidazol skal ikke brukes i denne pasientgruppen, med mindre fordelen vurderes å veie opp for risikoen og det ikke finnes andre mulige behandlinger. Leverfunksjonstester må utføres rett før start av behandlingen, under behandlingen og etter behandlingsslutt helt til leverfunksjonen er innenfor normalområdet, eller har returnert til utgangsverdien. Dersom leverfunksjonstestene viser en tydelig økning under behandling, bør legemidlet seponeres. Pasienter med Cockaynes syndrom bør rådes til å informere legen sin om symptomer på potensiell leverskade så raskt som mulig og slutte å ta metronidazol (se pkt. 4.8).

Tilfeller med alvorlige bulløse hudreaksjoner slik som Steven Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert ved bruk av metronidazol. Dersom symptomer eller tegn på SJS eller TEN er tilstede, skal behandling med metronidazol avsluttes.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metronidazol kan forsterke den antikoagulerende effekten av warfarin. Samtidig inntak av disulfiram kan gi akutte forvirringstilstander. Barbiturater kan minske effekten av metronidazol.

Metronidazol kan gi økt plasmakonsentrasjon av litium.

Metronidazol kan fremkalle en disulfiram-lignende reaksjon med alkohol.
Metronidazol kan gi økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin.
Metronidazol kan gi redusert clearance av 5-fluorouracil og dermed økt toksisitet.
Ett tilfelle taler for at metronidazol kan hemme metabolismen av karbamazepin og føre til forhøyet plasmakonsentrasjon.
Cimetidin reduserer plasmaclearance av metronidazol med ca. 30 %.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Metaanalyser som inkluderte 200 000 kvinner har ikke vist noen sammenheng mellom bruk av metronidazol i første trimester og forekomst av misdannelser. Metronidazol er vist å være mutagent i bakterier og karsinogent i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Metronidazol bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke anses som helt nødvendig.

Amming

Metronidazol skilles ut i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er 20 % av terapeutisk dose. Metronidazol skal derfor ikke brukes under amming. Amming kan gjenopptas 12-24 timer etter at metronidazolbehandlingen er avsluttet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan gi bivirkninger (for eksempel svimmelhet, forvirring, hallusinasjoner og kramper) som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom disse bivirkningene opptrer.

4.8 Bivirkninger

Frekvens, alvorlighetsgrad og type bivirkninger er den samme hos barn som hos voksne.

Vanlige (>1/100):

Gastrointestinale sykdommer:	Kvalme, brekninger, diaré, tungebelegg, metallsmak, magesmerter.
------------------------------	--

Mindre vanlige:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Leukopeni som forsvinner ved seponering.
---	--

Sjeldne (<1/1000):

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Agranulocytose, trombocytopeni, nøytropeni og pancytopeni.
Nevrologiske sykdommer:	Noen få tilfeller av reversibel perifer sensorisk nevropati har vært rapportert ved langvarig og intensiv behandling (totaldoser over 30 g). Krampeanfall, hodepine, døsighet, ataksi, svimmelhet, parestesi.
Øyesykdommer:	Forbigående synsforstyrrelse som dobbeltsyn og nærsynthet.
Gastrointestinale sykdommer:	Enkelte reversible tilfeller av pankreatitt, patologiske leverprøver (økt bilirubinkonsentrasjon i plasma) samt cholestatisk hepatitt. Anoreksi.
Hud- og underhudssykdommer:	Betennelse i munnens slimhinner. Urtikaria, eksantem, kløe, væskende utslett, erythema multiforme.
Sykdommer i lever og galleveier:	Unormale leverfunksjonstester, gulsott.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	Myalgi, artralgi.
Psykiatriske lidelser:	Forvirring og hallusinasjoner.
Sykdommer i nyre og urinveier:	Mørkfarging av urin.
Forstyrrelser i immunsystemet:	Hypersensitivitetsreaksjoner som feber, angioødem og enkelttilfeller av anafylaktisk sjokk.

Svært sjeldne (<1/10 000):

Nevrologiske sykdommer:	Isolerte tilfeller av encefalopati (f.eks. forvirring) og subakutt lillehjernesyndrom (f.eks. ataksi, dysartri, unormal gange, nystagmus og skjelvinger) som kan resultere i seponering av behandlingen
-------------------------	---

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Nevrologiske sykdommer:	Toksisk encefalopati.
Hud- og underhudssykdommer:	Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse

Laboratorieverdier: Ved behandling med metronidazol er det observert falsk negativ syfilis serologi.

Hos pasienter med Cockaynes syndrom er det rapportert tilfeller av alvorlig irreversibel hepatotoksitetet/akutt leversvikt, inkludert tilfeller med fatalt utfall med svært rask inntreden etter oppstart av systemisk metronidazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Intet spesifikt antidot finnes. Ventrikkelaspirasjon og skylling samt symptomatisk behandling anbefales. Ukomplisert forløp er beskrevet etter inntak av doser på 12 g.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nitroimidazolderivater, ATC-kode: P01A B01.

Virkningsmekanisme

Metronidazol passerer cellemembranen, og i mikroorganismer med obligat anaerobt stoffskifte omdannes det til aktive metabolitter, som hemmer nukleinsyresyntesen og derved dreper mikroorganismene.

Farmakodynamiske effekter

Metronidazol er et nitroimidazolderivat med baktericid effekt overfor *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* og en rekke anaerobe bakterier, bl.a. Bacteroides.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metronidazol absorberes hurtig med en biotilgjengelighet på 90-95 %.

Distribusjon

Etter peroralt inntak av 500 mg metronidazol oppnås en maksimal serumkonsentrasjon på ca. 10 µg/ml etter 1 time.

Biotransformasjon

Metaboliseres hovedsakelig i leveren ved hydroksylering og oksidasjon og konjugeres med glukuronsyre. Halveringstiden for metabolitten hydroksymetronidazol, som er biologisk aktiv, er 9-19 timer.

Eliminasjon

Metronidazol utskilles hovedsakelig i urinen, hvor 15-20 % gjenfinnes uforandret og resten som metabolitter. Plasmahalveringstiden er 6-8 timer. En viss del utskilles i gallen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metronidazol er vist å være karsinogent i studier i mus og rotte. Lignende studier har gitt negative resultater i hamster. Flere epidemiologiske studier har ikke vist økt karsinogen risiko hos mennesker. Metronidazol er mutagent i bakterietester. Derimot er mutagen effekt utilstrekkelig dokumentert i *in vitro*-studier av celler fra pattedyr samt *in vivo*-studier i gnagere og i mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krysskarmellosenatrium
Laktose
Povidon
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hypromellose
Makrogoler
Titandioksid (E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetenboks. 8 tabletter, 14 tabletter og 30 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

6578

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.02.1981
Dato for siste fornyelse: 04.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2023