

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metronidazole Braun 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg metronidazol.

100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 500 mg metronidazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder

Natriumklorid	7,4 mg
---------------	--------

Dinatriumfosfatdodekahydrat	1,5 mg
-----------------------------	--------

Elektrolyttinnhold i mmol/1000 ml: Na⁺ 135, Cl⁻ 127

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs eller svakt gul vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intraabdominale og gynekologiske infeksjoner forårsaket av anaerobe bakterier. Preoperativ profylakse i forbindelse med abdominal kirurgi, mot infeksjoner forårsaket av anaerobe bakterier.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Metronidazole Braun infusjonsvæske, oppløsning skal administreres intravenøst med en hastighet på 5 ml/minutt (100 ml over 20 minutter). Det kan administreres med eller uten andre parenterale oppløsninger. Metronidazole Braun skal imidlertid ikke blandes med andre infusjonsvæsker.

Profylakse mot anaerobe infeksjoner

Voksne: 1500 mg (300 ml) som enkeltdose før oppstart av inngrepet.

Barn: 20 mg/kg kroppsvekt som enkeltdose før oppstart av inngrepet.

Nyfødte barn med gestasjonsalder < 40 uker: 10 mg/kg kroppsvekt som enkeltdose før oppstart av inngrepet.

Behandling av anaerobe infeksjoner

Voksne: 1500 mg (300 ml) som enkeltdose første behandlingsdag. Deretter 1000 mg (200 ml) daglig som enkeltdose. Alternativt gis 500 mg (100 ml) hver 8. time.

Barn over 8 uker: 20 mg/kg kroppsvekt daglig som enkeltdose eller oppdelt i 3 doser à 7,5 mg/kg kroppsvekt gitt hver 8. time.

Barn under 8 uker: 15 mg/kg kroppsvekt daglig som enkeltdose eller 7,5 mg/kg hver 12. time. Hos nyfødte barn med gestasjonsalder < 40 uker kan metronidazol akkumuleres i første leveuke.

Serumkonsentrasjonen bør om mulig kontrolleres etter noen døgns behandling.

Ved blandede infeksjoner (aerobe/anaerobe) gis metronidazol vanligvis sammen med et antibiotikum med effekt mot aerobe bakterier.

Behandlingsvarighet er vanligvis 7-14 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Bloddyskrasi og aktiv nevrologisk sykdom ved høye doser.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking av pasienter

I tilfeller der langtidsbehandling anbefales, er det viktig at hematologiske verdier, spesielt leukocyttallet, kontrolleres regelmessig og at pasienten overvåkes med hensyn til symptomer på perifer og sentral nevropati (f.eks. parestesi, ataksi, svimmelhet, anfall).

Overfølsomhetsreaksjoner

Ved alvorlig overfølsomhetsreaksjon under behandling med metronidazol, skal legemidlet seponeres og akuttbehandling initieres.

Diaré forbundet med *Clostridium difficile*

Kraftig, vedvarende diaré som oppstår under behandlingen eller i de påfølgende ukene kan være et resultat av pseudomembranøs kolitt forårsaket av *Clostridium difficile* (se pkt. 4.8), som kan være livstruende. I slike tilfeller skal behandling med metronidazol seponeres, og støttende tiltak sammen med spesifikk behandling mot *Clostridium difficile* vurderes.

Levertoksisitet hos pasienter med Cockaynes syndrom

Det er rapportert tilfeller av alvorlig hepatotoksisitet/akutt leversvikt hos pasienter med Cockaynes syndrom etter bruk av preparater som inneholder metronidazol til systemisk bruk. Dette inkluderer fatale tilfeller med svært hurtig sykdomsdebut etter behandlingsstart. I denne pasientgruppen bør metronidazol ikke brukes med mindre nytten anses å oppveie risikoen og dersom det ikke finnes annen alternativ behandling.

Leverfunksjonstester må utføres rett før behandlingsstart, 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).

Misfarging av urin

Metronidazol kan farge urinen mørkere.

Hos visse pasienter kan metronidazol forårsake en disulfiramliknende effekt på alkoholmetabolismen, noe som gir symptom på intoleranse. Pasienten bør derfor oppfordres til å ikke innta alkohol under behandling og i minst én dag etter avsluttet behandling med Metronidazole Braun.

Interferens med *Treponema pallidum*-immobiliseringstest

Serum fra pasienter behandlet med metronidazol kan immobilisere *Treponema pallidum*.

Ved mistanke om syfilis bør behandling med metronidazol ikke igangsettes før klar diagnose foreligger.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 322 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 16 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dersom preparatet fortynnes i natriumklorid, må tilsatt natrium også tas med i betraktning, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner bør unngås:

Disulfiram: Psykotiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som får samtidig behandling med metronidazol og disulfiram.

Busulfan: Metronidazol kan øke plasmanivået av busulfan, noe som kan medføre alvorlig busulfantoksisitet.

Følgende kombinasjoner kan kreve dosejustering:

Warfarin: Samtidig behandling med metronidazol kan forsterke antikoagulasjonseffekten og gi økt risiko for blødning som følge av nedsatt hepatisk degradering. Dosejustering for warfarin kan være nødvendig.

Litium: Økt serumkonsentrasjon av litium er sett ved samtidig behandling med metronidazol. Nøyte overvåking av litium, kreatinin og elektrolytter er derfor anbefalt.

Ciklosporin: Samtidig behandling med metronidazol kan gi økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin og serumkreatinin bør overvåkes nøye.

Fenobarbital (primidon): Fenobarbital (metabolitt av primidon) synes å kunne indusere metronidazols metabolisme, noe som gir nedsatt effekt.

Fluorouracil: I kombinasjon med fluorouracil øker risikoen for bivirkninger av fluorouracil, dvs. clearance av substansen blir nedsatt.

Fenytoin: Metronidazol hemmer metabolisme av fenytoin. Kontroll av fenytoin i serum anbefales ved samtidig behandling med metronidazol. Fenytoindosen bør justeres etter behov.

Prevensjonsmidler: Enkelte antibiotika kan i spesielle tilfeller redusere effekten av p-piller ved å interferere med bakteriell hydrolyse av steroidkonjugater i tarmen, og derved redusere reabsorpsjon av ukonjugert steroid. Plasmanivåene av aktivt steroid reduseres. Denne uvanlige interaksjonen kan oppstå hos kvinner med høy utskillelse av steroidkonjugater via gallen. Ca. 60 graviditeter er rapportert hos engelske kvinner som brukte p-piller og som samtidig brukte antibiotika, f.eks. ampicillin, amoksisillin og tetrasykliner. Det er negative resultater i studier med trimetoprim-sulfa, roksitromycin og klaritromycin, men mengde data er svært liten.

Cimetidin: Reduserer plasmaclearance av metronidazol med ca. 30 %. Klinisk betydning er sannsynligvis minimal.

Karbamazepin: Det er holdepunkter for at metronidazol kan hindre metabolismen av karbamazepin og gi økte plasmakonsentrasjoner.

Laboratorietester: Metronidazol interfererer med flere typer tester av innhold i serum, som aspartat-aminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), laktatdehydrogenase (LD), triglyserider og glukoseheksikinasen. Nullverdier er sett. Alle tester der interferens er rapportert gjaldt enzymatisk binding ved test av oksidasjon-reduksjon av nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺/NADH). Forstyrrelsen er basert på likhet mellom absorbanstoppene for NADH (340 nm) og metronidazol (322 nm) ved pH 7.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Metronidazol passerer placenta. Klinisk erfaring fra gravide kvinner er begrenset. Dyrestudier er ufullstendige. Metronidazol er vist å være mutagent i bakterier og karsinogent hos gnagere (se pkt. 5.3). Metronidazole Braun skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever det.

Amming

Metronidazol skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal avstås fra under behandling med Metronidazole Braun.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metronidazol kan endre reaksjonsevnen i en slik grad at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ikke er god nok, selv om doseringsanbefalingene er fulgt. Disse effektene gjelder spesielt i begynnelsen av behandlingen og ved kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Høye doser og lang behandlingstid øker risikoen for bivirkninger.

Følgende termer er brukt i listen under for beskrivelse av frekvenser for bivirkninger:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: Frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: Pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlig: Leukopeni

Sjeldne: Agranulocytose, nøytropeni, trombocytopeni, pancytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktisk sjokk

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Sjeldne: Anoreksi

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Psykiatriske lidelser som forvirring og hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Svimmelhet, ataksi, perifer sensorisk nevropati, parestesi, kramper, hodepine

Svært sjeldne: Encefalopati

Ikke kjent: Aseptisk meningitt

Øyesykdommer

Sjeldne: Øyesykdommer slik som diplopi, myopati

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diffuse symptomer på intoleranse, metallsmak

Sjeldne: Glossitt, epigastralgi, kvalme, oppkast, diaré, pankreatitt, smaksendringer

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormale leverfunksjonsverdier, kolestatisk hepatitt, gulsott

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Urtikaria, eksantem, pruritus, erythema multiforme, angioødem, pustulær eksem

Ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (isolerte rapporter)

De to sistnevnte reaksjonene krever øyeblikkelig behandling.

Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne: Mørkfarging av urin

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Feber

Forandringer i blodbildet er svært sjeldne og som regel reversible, men fatale tilfeller er rapportert. Perifer sensorisk nevropati er rapportert ved langvarig og intensiv behandling (totaldoser over 30 g). Etter seponering av behandlingen har nevropatien langsomt avtatt, i enkelte tilfeller ikke fullstendig. Sjeldne og reversible tilfeller av pankreatitt er rapportert.

Tilfeller av alvorlig irreversibel levertoksisitet/akutt leversvikt, inkludert tilfeller med dødelig utfall og med svært rask debut etter oppstart av systemisk bruk av metronidazol, er rapportert hos pasienter med Cockaynes syndrom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er de samme som hos voksne.

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

Toksisitet:

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering, men akutt tokisitet er sannsynligvis lav.

400 mg til en treåring, maks. 2,8 g til en fireåring (kull tilgjengelig) og 12 g til en voksen ga ingen symptomer.

Symptomer:

Det er mulig å beskrive bivirkninger, f.eks. gastrointestinale sykdommer, svimmelhet, svakhet, hodepine, dysartri, okulogyre kriser, nevropati, kramper, metallsmak, mørkfarging av urin kan oppstå. Symptomer er begrenset til oppkast, ataksi og lett desorientering.

Akuttbehandling, antidoter:

Det er ingen spesiell behandling eller antidot for massiv overdose med metronidazol. Legemidlet kan fjernes ved hemodialyse, men dette er sjeldent nødvendig. Behandlingen er symptomatisk, og inkluderer vanlig støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiver til systemisk bruk, imidazolderivater,
ATC-kode: J01X D01

Virkningsmekanisme

Metronidazol er et prodrug. Under anaerobe forhold dannes nitrosoradikaler fra metronidazol av mikrobiell pyruvat-ferredoksin-oksidoreduktase. Nitrosoradikaler danner addukter med DNA basepar, som gir brudd i DNA og dermed celledød.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Effekten av metronidazol avhenger hovedsakelig av kvotienten for maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og minimum hemmende konsentrasjon (MIC) relevant for den aktuelle mikroorganismen.

Brytningspunkter

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) brytningspunkter som skiller følsomme (S) fra resistente (R) organismer er som følger:

Grampositive anaerober (S: ≤ 4 mg/liter, R: > 4 mg/liter)

Gramnegative anaerober (S: ≤ 4 mg/liter, R: > 4 mg/liter)

Antibakterielt spekter

Følsomme Peptostreptococci

Clostridium inkludert *Clostridium perfringens* og *Clostridium difficile*

Bacteroides inkludert *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium

Prevotella

Resistente Aerobe bakterier

Mikroaerofila streptococci

Actinomyces

Arachnia

Propionibacterium

Resistens er sjeldent ($< 1\%$) for anaerobe bakterier.

Det er kryssresistens med tinidazol.

Resistens varierer geografisk og informasjon om lokal resistens bør innhentes fra lokalt mikrobiologisk laboratorium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjoner på 20 mikrogram/ml, 30 mikrogram/ml og 40 mikrogram/ml ble oppnådd umiddelbart etter avsluttet administrering av henholdsvis 500 mg, 1000 mg og 1500 mg. Konsentrasjoner over 2 mikrogram/ml ble opprettholdt i henholdsvis ca. 12 timer, 24 timer og 36 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metronidazol har vist karsinogene effekter i studier hos mus og rotte. Lignende studier hos hamster har imidlertid gitt negative resultater, og epidemiologiske studier har ikke vist økt risiko for kreft hos mennesker.

Det er vist at metronidazol er mutagent i *in vitro*-tester i bakterier. *In vitro*-studier i mammalske celler samt studier hos gnagere og mennesker *in vivo* har gitt tvetydige resultater med hensyn til mutagene

effekter. Grunnet ikke-konsistente resultater bør bruk av Metronidazole Braun utover anbefalt behandlingsvarighet vurderes nøye (se pkt. 4.2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Sitronsyremonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet

3 år.

Etter anbrudd

Ubrukt innhold må kastes, og ikke oppbevares for senere bruk.

Etter fortynning i henhold til instruksjoner

Av mikrobiologiske hensyn skal fortynnet legemiddel brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering. Dette skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre fortynning er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar beholderen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Preparatet er pakket i flasker laget av lavtetthet polyetylen, Ecoflac plus, ferdig til bruk.

Pakningsstørrelser:

10 x 100 ml

20 x 100 ml

10 x 200 ml

20 x 200 ml

10 x 300 ml

20 x 300 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Andre instruksjoner for håndtering:

Kun til engangsbruk. Beholder og ubrukt innhold skal kastes etter bruk.

Legemidlet kan fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Ved fortynning må vanlige prosedyrer for aseptikk følges.

Skal bare brukes dersom oppløsningen er klar og fargeløs eller svakt gul, og beholderen og lukkeanordningen ikke viser tegn på skade.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen,
Tyskland

Postadresse:
34209 Melsungen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-143

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mai 2002
Dato for siste fornyelse: 23. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2023