



7. marts 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Metronidazol "B. Braun", infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

25994

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Metronidazol "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 5 mg metronidazol

100 ml opløsning indeholder 500 mg metronidazol

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml opløsning indeholder 7,4 mg natriumchlorid og 1,5 mg dinatrium-phosphatdodecahydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Elektrolytindhold (pr. 100 ml)

Natrium 14 mmol

Chlorid 13 mmol

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning;

Klar, farveløs eller svag gullig vandig opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og forebyggelse af infektioner forårsaget af metronidazol-følsomme mikroorganismer (hovedsageligt anaerobe bakterier).

Metronidazol er indiceret til behandling af voksne og børn med:

- infektioner i det centrale nervesystem (f.eks. hjerneabsces, meningitis)
- infektioner i lunger og pleura (f.eks. nekrotisk lungebetændelse, aspirationslungebetændelse, lunge absces)
- endocarditis

- infektioner i mave-tarm-kanalen og bughulen (f.eks. peritonit, leverabsces, postoperative infektioner efter operationer i colon eller rectum, purulente sygdomme i bughulen og bækkenhulen)
- gynækologiske infektioner (f.eks. endometrit efter hysterektomi eller kejsersnit, barsel-feber og inficeret abort)
- infektioner i øre-næse-hals og tand-mund-kæbe regioner (f.eks. Plaut-Vincent-angina)
- knogle- og ledinfektioner (f.eks. osteomyelit)
- gasgangræn
- blodforgiftning med thromboflebit.

Ved en blandet aerob og anaerob infektion, bør anvendes den nødvendige antibiotika for behandlingen af den aerobe infektion sammen med Metronidazol "B. Braun" 5 mg/ml.

Før operationer med høj risiko for anaerobe infektioner (gynækologiske og intra-abdominale operationer) er forebyggende anvendelse altid indikeret.

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Doseringen justeres i forhold til patientens individuelle respons på behandling, alder og kropsvægt, og i henhold til sygdommens art og sværhedsgrad.

Følgende retningslinier for dosering bør følges:

Voksne og unge:

Behandling af anaerobe infektioner

Sædvanligvis gives én enkeltdosis på 1.500 mg (300 ml) på behandlingens første dag efterfulgt af 1.000 mg (200 ml) givet som enkeltdosis de efterfølgende dage.

Alternativt kan der gives 500 mg (100 ml) hver 8. time. Hvis medicinsk indiceret, kan der gives 15 mg pr. kg kropsvægt ved behandlingsstart.

Varigheden af behandlingen afhænger af virkningen af behandlingen. I de fleste tilfælde vil et behandlingsforløb på 7 dage være tilstrækkeligt. Hvis klinisk indiceret, kan behandlingen fortsætte udover denne periode (se også pkt. 4.4).

Forebyggelse af postoperative infektioner forårsaget af anaerobe bakterier:

500 mg gives så indgivelsen er afsluttet ca. 1 time før operation. Dosen gentages efter 8 og 16 timer.

Pædiatrisk population

Behandling af anaerobe infektioner

- Børn i alderen > 8 uger til 12 år:

Den sædvanlige daglige dosis er 20-30 mg pr. kg kropsvægt pr. dag givet som én enkeltdosis eller fordelt på 7,5 mg pr. kg kropsvægt hver 8. time. Den daglige dosis kan øges til 40 mg pr. kg kropsvægt, afhængigt af infektionens sværhedsgrad.

- Børn i alderen < 8 uger:

15 mg pr. kg kropsvægt givet som én enkeltdosis dagligt eller fordelt på 7,5 mg pr. kg kropsvægt hver 12. time.

- Hos nyfødte med en gestationsalder < 40 uger kan der ske akkumulering af metronidazol i den første uge af deres liv. Derfor skal serumkoncentrationen af metronidazol helst kontrolleres efter få dages behandling.

Behandlingens varighed er sædvanligvis 7 dage.

Forebyggelse af postoperative infektioner forårsaget af anaerobe bakterier:

- Børn < 12 år:
20-30 mg/kg kropsvægt givet som én enkeltdosis 1-2 timer før operation.
- Nyfødte med en gestationsalder < 40 uger:
10 mg/kg kropsvægt givet som én enkeltdosis før operation.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig, se pkt. 5.2.

Hos patienter, der gennemgår hæmodialyse, skal den konventionelle dosis metronidazol planlægges til efter hæmodialysen på dialysedagene, så der kompenseres for den metronidazol, der fjernes under proceduren.

Patienter med nedsat leverfunktion

Da halveringstiden i serum forlænges og plasmaclearance forsinkes ved svært nedsat leverfunktion, skal patienter med alvorlig leversygdom have lavere doser (se pkt. 5.2).

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Indholdet af en flaske gives langsomt i.v., dvs. maks. 100 ml normalt i løbet af 1 time, men ikke mindre end 20 min.

Metronidazol "B. Braun" 5 mg/ml kan også fortyndes før indgivelse, ved at tilsætte lægemidlet til en i.v. vehikel-opløsning som f.eks. 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose infusionsopløsning.

Samtidig ordinerede antibiotika administreres separat.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for metronidazol eller andre nitroimidazolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med svær leverskade eller nedsat hæmatopoiese (f.eks. granulocytopeni), bør metronidazol infusionsvæske kun anvendes, hvis de forventede fordele klart opvejer potentielle risici.

På grund af risiko for forværring, bør metronidazol også kun gives til patienter med svære aktive eller kroniske sygdomme i det perifere og centrale nervesystem, hvis de forventede fordele klart opvejer potentielle risici.

Konvulsive anfald, myoklonus og perifer neuropati, sidstnævnte hovedsageligt karakteriseret ved følelsesløshed eller paræstesi af en ekstremitet, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med metronidazol. Unormale neurologiske tegn kræver omgående evaluering af fordele og ulemper for fortsættelse af behandlingen. Se også pkt. 4.8.

I tilfælde af stærke overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk shock; se også pkt. 4.8) skal behandlingen med Metronidazol ”B. Braun” 5 mg/ml straks stoppes, og der skal etableres akut behandling af kvalificeret sundhedspersonale.

Svær vedvarende diarré under behandling eller i løbet af de følgende uger kan være på grund af pseudomembranøs colitis (i de fleste tilfælde forårsaget af *clostridium difficile*), se pkt.4.8. Denne intestinale sygdom, fremskyndet af den antibakterielle behandling, kan være livstruende og kræver akut behandling. Anti-peristaltiske lægemidler må ikke anvendes.

Behandlingstiden med metronidazol eller lægemidler, der indeholder andre nitromidazoler bør ikke vare mere end 10 dage. Kun i helt særlige tilfælde og ved tvingende nødvendighed kan behandlingstiden forlænges, når der samtidig foretages relevante kliniske undersøgelser og laboratorieundersøgelser. Gentagende behandling bør begrænses så meget som muligt og kun i helt særlige tilfælde. Disse restriktioner bør følges nøje, da risikoen for at metronidazol udvikler mutagen aktivitet ikke med sikkerhed kan udelukkes. Desuden er der i dyreforsøg set stigende tilfælde af visse tumorer.

Hepatoksicitet hos patienter med Cockaynes Syndrom

Der er rapporteret tilfælde af svær hepatotoksicitet/akut leversvigt, herunder tilfælde med dødeligt udfald og meget hurtig symptomdebut, hos patienter med Cockaynes syndrom, der har fået systemisk behandling med metronidazol. Hos denne population bør metronidazol ikke anvendes, medmindre fordelene anses for at opveje risikoen, og hvis der ikke foreligger en alternativ behandlingsmulighed.

Der skal udføres leverfunktionstests umiddelbart før behandlingsstart, under hele behandlingen og efter afslutning af behandling, indtil leverfunktionstestene ligger inden for normalområderne, eller indtil *baseline*-værdierne er nået. Hvis leverfunktionstestene bliver markant forhøjede under behandlingen, bør lægemidlet seponeres.

Patienter med Cockaynes syndrom skal informeres om øjeblikkeligt at kontakte lægen ved ethvert symptom på en mulig leverskade og ophøre med at tage metronidazol (se pkt. 4.8).

Forlænget behandlingstid med metronidazol kan forbindes med knoglemarvsdepression, hvilket kan lede til en nedsat hæmatopoiese. Se pkt. 4.8.

Blodcelletællinger bør monitoreres omhyggeligt under forlænget behandlingstid.

Særlige advarsler / forholdsregler vedrørende hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 322 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 16 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Interferens med laboratorieundersøgelser

Metronidazol interfererer med den enzymatisk-spektrofotometriske bestemmelse af aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), laktatdehydrogenase (LDH), triglycerider og glucosehexokinase, hvilket resulterer i lavere værdier (muligvis helt ned til nul).

Metronidazol har en høj absorptionsgrad ved den bølglængde hvor nicotinamid-adenin dinukleotid (NADH) bestemmes. Derfor kan forhøjede leverenzymkoncentrationer blive maskeret af metronidazol, når målinger foretages på continuous-flow-metoder baseret på endpoint fald i reduceret NADH. Usædvanlig lave leverenzymkoncentrationer, inklusive nulværdier, er blevet rapporteret.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med andre lægemidler

Amiodaron

Forlænget QT-interval og torsade de pointes har været rapporteret ved samtidig administration af metronidazol og amiodaron. Det kan være nødvendigt at monitorere QT-interval på ekg'et hvis amiodaron er anvendt sammen med metronidazol. Ambulante patienter bør tilrådes at søge læge, hvis de mærker symptomer der kunne indikere forekomsten af torsade de pointes, såsom svimmelhed, hjertebanken eller besvimelsesanfald.

Barbiturater

Phenobarbital kan øge den hepatiske metabolisme af metronidazol, og derved reducere dets plasmahalveringstid til 3 timer.

Busulfan

Samtidig administration med metronidazol kan øge plasmakoncentrationerne af busulfan signifikant. Mekanismen for denne interaktion er ikke beskrevet. På grund af risikoen for alvorlig forgiftning og død, associeret med forhøjede busulfan-plasmaniveauer, bør samtidig brug med metronidazol undgås

Carbamazepin

Metronidazol kan hæmme metabolismen af carbamezipin og derved øge plasmakoncentrationerne.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin kan reducere eliminationen af metronidazol i visse tilfælde og derved øge metronidazolkoncentrationen i serum.

Præventionsmidler

Nogle antibiotika kan, i visse enkeltstående tilfælde, nedsætte virkningen af præventionsmidler ved at interferere med den bakterielle hydrolyse af steroidkonjugater i tarmen, og dermed reducere reabsorptionen af ukonjugerede steroider. Derfor falder plasmaniveauerne af det aktive steroid. Denne usædvanlige interaktion kan forekomme hos kvinder med høj ekskretion af steroidkonjugater gennem galden. Der foreligger rapporter om svigt af p-piller i forbindelse med forskellige antibiotika, f.eks. ampicillin, amoxicillin, tetracycliner og også metronidazol.

Coumarinderivater

Samtidig behandling med metronidazol kan øge den antikoagulerende virkning af disse og øge risikoen for blødning som konsekvens af nedsat hepatisk nedbrydning. Det kan blive nødvendigt at justere dosis af antikoagulanten.

Ciclosporin

Ved samtidig behandling med ciclosporin og metronidazol er der risiko for øget serumkoncentration af ciclosporin. Hyppig monitorering af ciclosporin og creatinin er nødvendig.

Disulfiram

Samtidig administration med disulfiram kan forårsage tilstande af konfusion eller endda psykotiske reaktioner. Kombinationen af begge præparater bør undgås.

Fluorouracil

Metronidazol hæmmer metabolismen af samtidig administreret fluorouracil, dvs. at plasmakoncentrationen af fluorouracil øges.

Lithium

Der skal udvises forsigtighed, når metronidazol gives samtidig med lithiumsalte, da der er observeret forhøjede serumkoncentrationer af lithium under metronidazolbehandling.

Mycophenolat mofetil

Stoffer der ændrer den gastrointestinale flora (f.eks. antibiotika) kan reducere den orale biotilgængelighed for mycophenolsyreprodukter. Hyppige kliniske undersøgelser og laboratorieundersøgelser anbefales for tegn på nedsat immunsuppressiv effekt af mycophenolsyre ved samtidig behandling med antiinfektive lægemidler.

Phenytoin

Metronidazol hæmmer metabolismen af samtidig administreret phenytoin, dvs. plasmakoncentrationen af phenytoin stiger. På den anden side reduceres virkningen af metronidazol, når phenytoin indgives samtidigt.

Tacrolimus

Samtidig administration med metronidazol kan øge blodkoncentrationerne af tacrolimus. Den foreslåede mekanisme er en hæmning af den hepatiske metabolisme af tacrolimus via CYP450 3A4. Tacrolimus blodniveauer og nyrefunktion bør kontrolleres jævnlige og dosis justeres derefter, især ved start og ophør af metronidazolbehandling hos patienter, der er stabiliseret mht. deres tacrolimusregime.

Andre former for interaktion

Alkohol

Indtagelse af alkohol skal undgås under behandling med metronidazol, da bivirkninger som svimmelhed og opkastning kan forekomme (disulfiram-lignende virkning).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention til mænd og kvinder

Se pkt. 4.5 "Præventionsmidler".

Graviditet

Sikkerheden ved anvendelse af metronidazol under graviditet er ikke undersøgt tilstrækkeligt. Især er rapporteringer om brugen af metronidazol under tidlig graviditet modstridende. Nogle studier indikerer en stigning i antal af misdannelser. I dyreforsøg viste metronidazol ikke teratogen virkning (se pkt. 5.3). Under det første trimester bør Metronidazol "B. Braun" 5 mg/ml kun anvendes til behandling af livstruende infektioner, hvis ikke der er noget sikkert alternativ. Under andet og tredje trimester kan Metronidazol "B. Braun" 5 mg/ml også anvendes til behandling af andre infektioner, hvis de forventede fordele klart overstiger de mulige risici.

Amning

Metronidazol udskilles i modermælk, og derfor skal amning afbrydes under behandlingen. Efter behandlingens ophør må amning ikke genoptages i 2-3 dage pga. den forlængede halveringstid af metronidazol.

Fertilitet

Dyreforsøg tyder på, at metronidazol kun har en potentiel negativ indvirkning på mandens reproduktive system, hvis der gives høje doser, der ligger langt over den maksimale anbefalede dosis til mennesker.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Selv ved brug som ordineret, kan metronidazol ændre reaktionsevnen så meget at evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner nedsættes. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen eller i kombination med indtagelse af alkohol.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er hovedsageligt forbundet med langvarig brug eller høje doser. De mest almindelige observerede virkninger omfatter kvalme, smagsforstyrrelser og risiko for neuropati ved langvarig behandling.

For beskrivelsen af frekvens af bivirkninger nedenfor er brugt følgende kategorier:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	(Frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndsværende data)

Infektioner og parasitære sygdomme:

<u>Almindelig:</u>	Superinfektioner med candida (f.eks. genitale infektioner)
<u>Sjælden:</u>	Pseudomembranøs colitis, der kan opstå under og efter behandlingen, og som viser sig ved svær vedvarende diarré. Se pkt. 4.4 vedrørende akut behandling.

Blod og lymfesystem:

<u>Meget sjælden:</u>	Under behandling med metronidazol falder antallet af leukocytter og trombocytter (granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni og trombocytopeni).
<u>Ikke kendt:</u>	Leukopeni, aplastisk anæmi

Ved langvarig administration er regelmæssig observatoin af blodcelletal obligatorisk.

Immunsystemet:

<u>Sjælden:</u>	Svære akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner: anafylaksi, kan føre til anafylaktisk shock. Svære hudreaktioner, se " <i>Hud og subkutane væv</i> " nedenfor. Disse svære reaktioner kræver omgående behandling (se pkt. 4.4).
<u>Ikke kendt:</u>	Lette til moderate overfølsomhedsreaktioner, f.eks. hudreaktioner (se " <i>Hud og subkutane væv</i> " nedenfor), angioødem.

Metabolisme og ernæring:

Ikke kendt: Anoreksi

Psykiske forstyrrelser:

Meget sjælden: Psykotiske forstyrrelser, herunder forvirring, hallucinationer

Ikke kendt: Depression

Nervesystemet:

Meget sjælden: Encefalopati, hovedpine, feber, sløvhed, svimmelhed, syns- og bevægelsesforstyrrelser, vertigo, ataksi, dysartri, kramper

Ikke kendt: Somnolens eller søvnløshed, myoklonus, anfald, perifer neuropati som viser sig ved paræstesi, smerte, hårrejsende fornemmelse og prikken i ekstremiteterne

Aseptisk meningitis

Ved anfald eller tegn på perifer neuropati eller encefalopati, bør lægen straks informeres. Se pkt. 4.4

Øjne:

Meget sjælden: Synsforstyrrelse, f.eks. dobbeltsyn, nærsynethed

Ikke kendt: Okulogyr krise, optisk neuropati/neuritis (isolerede tilfælde)

Hjerte:

Sjælden: Ekg-forandringer, f.eks. T-tak-udfladning

Mave-tarm-kanalen:

Ikke kendt: Opkastning, kvalme, diarré, glossit, stomatit, opstød med bitter smag, tryk i epigastrium, metallisk smag, lodden fornemmelse på tungen
Dysfagi (pga. metronidazols påvirkning af centralnervesystemet)

Meget sjælden: Pankreatitis

Lever og galdeveje:

Meget sjælden: Unormale leverenzym- og bilirubinverdier
Hepatitis, gulsot

Hud og subkutane væv:

Meget sjælden: Allergiske hudreaktioner, f.eks. pruritus, urticaria, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (isolerede tilfælde)
De to sidstnævnte reaktioner kræver omgående behandling (se pkt. 4.4).

Ikke kendt: Erythema multiforme

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget sjælden: Artralgi, myalgi

Nyrer og urinveje:

Ikke almindelig: Mørkfarvning af urinen (pga. en metronidazolmetabolit)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Ikke kendt: Veneirritationer (kan give anledning til tromboflebit) efter intravenøs administration, kraftesløshed, feber

Tilfælde af svær irreversibel hepatoksicitet /akut leversvigt, herunder tilfælde med dødeligt udfald med en meget hurtig debut efter systemisk anvendelse af metronidazol påbegyndes, er blevet rapporteret hos patienter med Cockaynes syndrom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Bivirkningerne hos børn er de samme som hos voksne, både hvad angår hyppighed, type og sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Som tegn og symptomer ved overdosering kan der forekomme bivirkninger som beskrevet under pkt. 4.8.

Behandling

Der findes ingen specifik behandling eller antidot, der kan anvendes i tilfælde af stor overdosering af metronidazol. Hvis nødvendigt kan metronidazol effektivt elimineres vha. hæmodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, imidazolderivater, ATC-kode: J 01 XD 01

Virkningsmekanisme

Metronidazol er i sig selv uvirksomt. Det er en stabil substans, der kan trænge ind i mikroorganismer. Under anaerobe forhold dannes der nitrosoradikaler, som påvirker DNA, ud fra metronidazol via den mikrobielle pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktase, med oxidering af ferredoxin og flavodoxin. Nitrosoradikaler danner addukter med basepar i DNA og fører dermed til brud på DNA-kæden og efterfølgende celledød.

FK/FD-relationen

Virkingen af metronidazol afhænger hovedsagelig af kvotienten af den maksimale serumkoncentration (C_{max}) og den mindste hæmmende koncentration (MIC), der er relevant for den pågældende mikroorganisme.

Breakpoints

Til test af metronidazol anvendes almindelige fortyndingsserier. Følgende mindste hæmmende koncentration er fastsat for at skelne mellem følsomme og resistente mikroorganismer:

Breakpoints i henhold til EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) separerer de følsomme (S) fra de resistente (R) organismer som følger:

Gram-positive anaerobe (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Gram-negative anaerobe (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Liste over følsomme og resistente organismer.

Kilde: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Germany, januar 2011:

Almindeligvis følsomme mikroorganismer
Anaerobe
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oA}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porhyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
Andre mikroorganismer
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Specier hvor erhvervet resistens kan være et problem
Gram-negative aerobe
<i>Helicobacter pylori</i>

Organismer med nedarvet resistens
Alle obligate aerobe organismer
Gram-positive aerobe mikroorganismer
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Gram-negative mikroorganismer
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

^oDa disse tabeller blev publiceret var der ingen opdaterede data til rådighed. I primær litteratur, standard reference bøger og terapianbefalinger er følsomheden af de forskellige stammer formodet.

^AMå kun anvendes til behandling af patienter med allergi overfor penicillin.

Resistensmekanismer over for metronidazol

Mekanismen bag metronidazol resistens er stadig kun delvist forstået.

H. pylori's resistens over for metronidazol forårsages af mutationer af et gen, der koder for NADP-nitroreduktase. Disse mutationer fører til udveksling af aminosyrer, hvorved enzymet inaktiveres. Aktivering af metronidazol til det aktive nitrosoradikal finder således ikke sted.

Bacteroides-stammer, der er resistente over for metronidazol, har gener, som koder for nitroimidazolreduktaser, hvorved nitroimidazoler omdannes til aminoimidazoler. Derfor hæmmes dannelsen af de antibakterielt virkende nitrosoradikaler.

Der er fuld krydsresistens mellem metronidazol og de andre nitroimidazolderivater (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Prævalensen af erhvervet resistens for de enkelte arter kan variere afhængigt af region og tidspunkt. Derfor skal lokale oplysninger om resistens altid være tilgængelige med henblik på korrekt behandling af svære infektioner. Hvis man er i tvivl om metronidazols virkning under de lokale resistensforhold, skal man søge råd og vejledning hos en ekspert. I tilfælde af svære infektioner eller behandlingssvigt er en mikrobiologisk diagnose med bestemmelse af mikroorganismens art og dens følsomhed over for metronidazol særligt påkrævet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Da Metronidazol "B. Braun" 5 mg/ml gives ved infusion intravenøst, er biotilgængeligheden 100 %.

Fordeling:

Metronidazol fordeles bredt i kropsvæv og -væske efter injektion. Metronidazol forekommer i de fleste kropsvæv og -væsker, herunder galde, knogler, cerebral absces, cerebrospinalvæske, lever, spyt, sæd og vaginale sekretioner, hvor koncentrationerne af metronidazol når op på de samme som i plasmaet. Metronidazol kan trænge igennem placenta og findes i brystmælk hos ammende mødre hvor koncentrationerne svarer til dem i serum. Proteinbinding er mindre end 20 % og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 36 liter.

Biotransformation:

Metronidazol metaboliseres i leveren ved sidekædeoxidation og dannelse af glukuronider. Metabolitterne inkluderer et syreoxidationsprodukt, et hydroxyderivat og glucuronid. Hovedmetabolitten i serum er den hydroxylerede metabolit. Hovedmetabolitten i urinen er syremetabolitten.

Elimination:

Cirka 80 % af stoffet udskilles i urinen med mindre end 10 % i form af uomdannet stof. Små mængder udskilles via leveren. Halveringstiden for elimination er 8 (6-10) timer.

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2.

Karakteristika i specielle patientgrupper.

Nyreinsufficiens forsinket udskillelsen i ubetydelig grad.

Forsinket plasma clearance og forlænget halveringstid i serum (op til 30 timer) kan forventes ved svær leversygdom.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter enkeltdosis

Den laveste toksiske dosis af intravenøst administreret metronidazol, der er publiceret, er 30 mg/kg kropsvægt.

Toksicitet efter gentagne doser

I hunde blev der observeret toksiske virkninger efter gentagen administration i form af ataksi og tremor. I dyrestudier med aber blev der vist en dosisafhængig stigning i degeneration af nyreceller efter administration over 1 år.

Mutagene og tumorfremkaldende egenskaber

Metronidazol har mutagen effekt på bakterier efter nitroreduktion. Metodisk valide metoder viste ingen tegn på mutagen effekt i pattedyrceller *in vitro* eller *in vivo*. Undersøgelser på lymfocytter fra patienter behandlet med metronidazol viste ingen relevante resultater, der kunne indikere DNA ødelæggende effekter.

Der findes resultater, der kunne tyde på en tumorfremkaldende virkning i rotter og mus. Det skal dog bemærkes, at der i mus var en øget hyppighed i antallet af lungetumorer ved oral administration. Dette ser dog ikke ud til at være på grund af genotoksiske mekanismer, da man ikke har fundet stigning i antallet af tumorer i andre organer, inklusiv lunger i transgene mus efter indgivelse af høje doser af metronidazol.

Reproduktionstoksicitet

I dyrestudier med rotter og kaniner er der ikke observeret nogen teratogen eller andre embryotoksiske virkninger. Efter gentagen administration af metronidazol over 26-80 uger hos rotter er der kun observeret testikel- og prostatadystrofi ved høje doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid,
Dinatriumphosphatdodecahydrat,
Citronsyremonohydrat,
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet
3 år

Efter anbrud

Ubegrænset indhold skal bortskaffes og må ikke opbevares til senere brug.

Efter fortynding i henhold til vejledning

Set fra en mikrobiologisk synsvinkel, bør fortyndingen anvendes øjeblikkeligt. Hvis produktet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for produktets opbevaringsforhold før brug og opbevaringstid ved brug. Denne vil normalt ikke være længere end 24 timer

ved 2 til 8° C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Produktet leveres i:
Flasker af lav-densitet polyethylen, indhold: 100 ml
Fås i pakninger af 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Regler for anden håndtering

Kun til engangsbrug. Efter brug kasseres beholderen og eventuelt ubrugt indhold.

Produktet kan fortyndes i natriumchlorid 0,9 % w/v eller glucose 5 % w/v opløsninger til infusion. Fremgangsmåden for fortynding skal være i overensstemmelse med forholdsreglerne ved aseptik.

Anvendes kun, hvis opløsningen er klar og farveløs eller svagt gullig, og hvis der ikke er synlige tegn på skade på beholderen og dens lukning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

43312

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

7. marts 2024