

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 500 mg metronidazol.

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg metronidazol.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 13,51 mmol (eller 310,58 mg) natrium per 100 ml.

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,14 mg (3,11 mg) natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, nästan färglös till svagt gul lösning utan synliga partiklar.

pH: 4,5-6,0

Osmolalitet: 270-310 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning är avsett för vuxna och barn som profylax mot och behandling av infektioner orsakade av eller som misstänks vara orsakade av känsliga anaeroba mikroorganismer (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Profylax mot postoperativa infektioner som orsakas av eller som misstänks vara orsakade av anaeroba bakterier (gynekologiska och intraabdominella operationer)
- Behandling av peritonit, hjärnabscess, nekrotiserande pneumoni, osteomyelit, sepsis i perioden efter förlossning, bäckenabscess och postoperativa sårinfektioner från vilken patogena anaeroba bakterier har isolerats.

Behandling av patienter med bakteriemi i samband med någon av de infektioner som anges ovan.

I blandade aeroba och anaeroba infektioner ska antibiotika lämplig för behandling av den aeroba patogenen användas i tillägg till Metronidazole Noridem.

Profylaktisk användning är alltid indicerat före operationer med hög risk för anaeroba infektioner (gynekologiska och intraabdominella operationer)

- Allvarlig amöbainfektion i tarm och lever

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen anpassas enligt den enskilda patientens behandlingssvar, patientens ålder och kroppsvikt samt efter sjukdomens art och svårighetsgrad.

Nedanstående doseringsriktlinjer bör följas.

Vuxna och ungdomar:

Amöbainfektion

1,50 g per dag (500 mg tre gånger dagligen, intravenösa infusioner).

Vid en leveramöbainfektion, i abscesstadiet, måste abscessen dräneras i samband med metronidazolbehandling.

Behandlingstid: 5-10 dagar

Behandling av anaeroba infektioner

500 mg (100 ml) var 8:e timme. Alternativt kan 1000-1500 mg ges dagligen som en singeldos.

Behandlingstiden beror på behandlingens effekt. I de flesta fall är en kur på 7 dagar tillräcklig. Om det är kliniskt motiverat kan behandling fortsätta längre än så även om en behandlingstid längre än 10 dagar vanligtvis inte ska överskridas. (Se även avsnitt 4.4.)

Profylax mot postoperativ infektion orsakad av anaeroba bakterier

500 mg, med administrering avslutad cirka en timme före kirurgi. Dosen upprepas efter 8 och 16 timmar.

Äldre

Även om information om dosändringar är begränsad, rekommenderas försiktighet hos äldre, särskilt vid höga doser.

Pediatrik population

Amöbainfektion

35 till 50 mg/kg/dag intravenös uppdelat på 3 doser under 5 till 10 dagar. Dosen får inte överstiga 2 400 mg/dag.

Vid en leveramöbainfektion, i abscesstadiet, måste abscessen dräneras i samband med metronidazolbehandling.

Behandling av anaeroba infektioner

- Barn från 8 veckor till 12 år:

Vanlig dos är 20-30 mg per kg kroppsvikt per dag som en singeldos eller uppdelat på 7,5 mg per kg kroppsvikt var 8:e timme. Dygnsdosen kan ökas till 40 mg per kg kroppsvikt, beroende på infektionens svårighetsgrad.

- Nyfödda och spädbarn under 8 veckors ålder:

15 mg per kg kroppsvikt som en singeldos eller uppdelat på 7,5 mg per kg kroppsvikt var 12:e timme.

- Hos nyfödda med gestationsålder under 40 veckor kan ackumulering av metronidazol förekomma under den första levnadsveckan. Helst ska metronidazolkoncentrationer i serum därför övervakas efter några dagars behandling.

Vanlig behandlingstid är 7 dagar.

Profylax mot postoperativa infektioner orsakade av anaeroba bakterier

- Barn under 12 år:
20-30 mg/kg kroppsvikt som en singeldos given 1-2 timmar före kirurgi
- Nyfödda med gestationsålder under 40 veckor:
10 mg/kg kroppsvikt som en singeldos före kirurgi

Patienter med nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data för denna population är begränsade. Dessa data tyder inte på något behov för dossänkning (se avsnitt 5.2).

Hos patienter som står på hemodialys ska den konventionella dosen metronidazol schemaläggas efter hemodialysen på dialysdagar för att kompensera för avlägsnandet av metronidazol under proceduren. Rutinmässig dosjustering är inte nödvändig hos patienter med njursvikt som genomgå intermittent peritonealdialys (IPD) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom halveringstiden i serum förlängs och plasmaclearance fördröjs vid allvarlig leverinsufficiens, behöver dosen sänkas till patienter med allvarlig leversjukdom (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med leverencefalopati ska dygnsdosen sänkas till en tredjedel vilken kan ges en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Intravenös användning.

Innehållet i en flaska ges som en långsam intravenös infusion, d.v.s. högst 100 ml under minst 20 minuter, men normalt under en timme.

Samtidigt förskrivna antibiotika ska ges separat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot metronidazol eller nitroimidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Regelbunden klinisk övervakning och övervakning av laboratorievärden (omfattande fullständig blodstatus) rekommenderas vid högdos- eller långtidsbehandling, vid tidigare bloddyskrasi, vid svår infektion och vid allvarligt nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med allvarlig leverskada eller försämrad hematopoes (t.ex. granulocytopeni) ska metronidazol endast användas om den förväntade nyttan klart uppväger eventuella risker.

Metronidazol metaboliseras främst genom oxidation i levern. Påtagligt försämrad metronidazolclearance kan förekomma vid avancerad leverinsufficiens. Signifikant kumulering kan förekomma hos patienter med leverencefalopati och de resulterande höga plasmakoncentrationerna av metronidazol kan bidra till symtomen på encefalopati. Metronidazol ska därför ges med försiktighet till patienter med leverencefalopati (se avsnitt 4.2).

På grund av risken för förvärrande ska metronidazol endast användas hos patienter med aktiva eller kroniska allvarliga sjukdomar i perifera och centrala nervsystemet om den förväntade nyttan klart uppväger eventuella risker.

Krampanfall, myoklonus och perifer neuropati, den sistnämnda främst kännetecknad av domningar eller parestesi i en extremitet, har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol. Uppkomst av avvikande neurologiska tecken kräver omgående utvärdering av nytta-riskförhållandet med fortsatt behandling (se avsnitt 4.8).

Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock; se även avsnitt 4.8), måste behandling med Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning omedelbart sättas ut och vedertagen akutbehandling sättas in av kvalificerad vårdpersonal.

Svår och ihållande diarré under behandlingen eller under de efterföljande veckorna kan bero på pseudomembranös kolit (i de flesta fall orsakad av *Clostridioides difficile*), se avsnitt 4.8. Denna tarmsjukdom, framkallad av antibiotikabehandlingen, kan vara livshotande och kräver omedelbart lämplig behandling. Peristaltikhämmande medel får inte ges.

Behandling med metronidazol eller läkemedel som innehåller andra nitroimidazoler ska inte överskrida 10 dagar. Endast i särskilda icke-akuta fall och då uppenbart behov föreligger kan denna behandlingstid överskridas, åtföljt av lämplig klinisk övervakning samt övervakning av laborativvärden. Upprepad behandling ska begränsas i största möjliga utsträckning och till enbart särskilda icke-akuta fall. Dessa restriktioner måste följas noga eftersom risken att metronidazol utvecklar mutagen aktivitet inte med säkerhet kan uteslutas och eftersom en ökad incidens av vissa tumörer har noterats i djurexperiment.

Långtidsbehandling med metronidazol kan vara associerad med benmärgssuppression, vilket leder till försämrad hematopoies. Tecken beskrivs i avsnitt 4.8. Antal blodkroppar ska noga övervakas under långtidsbehandling.

Detta läkemedel innehåller 310,58 mg natrium per 100 ml, motsvarande 15,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Inverkan på laborativtester

Metronidazol påverkar spektrofotometrisk bestämning av enzymerna aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LD), triglycerider och glukoshexokinas.

Metronidazol har en hög absorptionsgrad vid den våglängd vid vilken nikotinamid-adenindinukleotid (NADH) bestäms. Förhöjda leverenzym kan därför döljas med metronidazol när de mäts med kontinuerliga flödesmetoder baserade på slutpunktsminskning i reducerat NADH. Ovanligt låga leverenzymkoncentrationer, även nollvärden, har rapporterats.

Patienter ska varnas om att metronidazol kan ge mörkare urin.

Levertoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom

Fall av svår levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter insatt behandling hos patienter med Cockaynes syndrom har rapporterats med produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning. I denna population ska metronidazol endast användas om nyttan anses överväga risken och om behandlingsalternativ saknas.

Leverfunktionsprover måste tas strax före behandlingsstart, under behandlingen och efter avslutad behandling tills levervärdena ligger inom normala intervall eller har återgått till baslinjevärdena. Vid avsevärd förhöjning av levervärdena under behandlingen ska läkemedlet sättas ut. Patienter med Cockaynes syndrom ska uppmanas att omedelbart rapportera symtom på eventuell leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

Amiodaron

Förlängt QT-intervall samt torsades de pointes har rapporterats vid samtidig administrering av metronidazol och amiodaron. Det kan vara lämpligt att övervaka QT-intervallet på EKG om amiodaron används i kombination med metronidazol. Öppenvårdspatienter ska rådas att söka vård om de upplever symptom som kan tyda på torsades de pointes såsom yrsel, palpitationer eller synkope.

Barbiturater

Fenobarbital kan påskynda metronidazols metabolism i levern, vilket reducerar plasmahalveringstiden till 3 timmar.

Busulfan

Samtidig administrering med metronidazol kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av busulfan. Interaktionsmekanismen har inte beskrivits. På grund av risken för allvarlig toxicitet och mortalitet i samband med förhöjda plasmanivåer av busulfan ska samtidig användning med metronidazol undvikas.

Karbamazepin

Metronidazol kan hämma metabolismen av karbamazepin och därmed höja plasmakoncentrationerna.

Cimetidin

Samtidigt administrerat cimetidin kan hämma elimineringen av metronidazol i enstaka fall och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metronidazol i serum.

Antikonceptionsmedel

Vissa antibiotika kan i enstaka fall minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed minska återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom minskar koncentrationen av aktiv steroid i plasma. Denna ovanliga interaktion kan inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Det finns fallrapporter om graviditet vid p-pillerbehandling i samband med olika antibiotika, t.ex. ampicillin, amoxicillin, tetracykliner och även metronidazol.

Kumarinderivat

Samtidig behandling med metronidazol kan förstärka den koagulationshämmande effekten av dessa och öka risken för blödning till följd av minskad hepatisk metabolism. Dosjustering av antikoagulationsbehandling kan vara nödvändig.

Ciklosporin

Vid samtidig behandling med ciklosporin och metronidazol föreligger risk för förhöjda koncentrationer av ciklosporin i serum. Frekvent övervakning av koncentrationen ciklosporin och kreatinin i serum ska kontrolleras ofta.

Disulfiram

Samtidig administrering av disulfiram kan orsaka förvirringstillstånd eller till och med psykotiska reaktioner. Kombinationen med båda substanserna ska undvikas.

Fluorouracil

Metronidazol hämmar metabolismen av samtidigt administrerat fluorouracil, d.v.s. plasmakoncentrationerna av fluorouracil ökar.

Litium

Försiktighet ska iakttas när metronidazol administreras tillsammans med litiumsalter, eftersom förhöjda serumkoncentrationer av litium har observerats under metronidazolbehandling. Litiumbehandling ska trappas ner eller sättas ut före administrering av metronidazol.

Plasmakoncentrationer av litium, kreatinin och elektrolyter ska övervakas hos patienter som behandlas med litium medan de får metronidazol.

Mykofenolatmofetil

Ämnen som förändrar mag-tarmfloran (t.ex. antibiotika) kan minska den orala biotillgängligheten för mykofenolsyra produkter. Noggrann klinisk övervakning och laboratorieövervakning avseende tecken på minskad immunsuppressiv effekt av mykofenolsyra rekommenderas vid samtidig behandling med antiinfektionsmedel.

Fenytoin

Metronidazol hämmar metabolismen av samtidigt administrerat fenytoin, d.v.s. plasmakoncentrationerna av fenytoin ökar. Å andra sidan avtar effekten av metronidazol vid samtidigt administrerat fenytoin.

Takrolimus

Samtidig administrering med metronidazol kan öka koncentrationerna av takrolimus i blodet. Den föreslagna mekanismen är hämning av hepatisk takrolimusmetabolism via CYP 3A4. Takrolimus blodnivåer och njurfunktion bör kontrolleras ofta och dosen justeras i enlighet med detta, särskilt efter initiering eller avbrytande av metronidazolbehandling hos patienter som stabiliseras på takrolimusregimen.

Andra former av interaktion

Alkohol

Intag av alkoholhaltiga drycker ska undvikas under metronidazolbehandling eftersom biverkningar som yrsel och kräkningar kan förekomma (en disulfiramliknande effekt).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Antikonception för män och kvinnor

Se avsnitt 4.5 "Preventivmedel".

Graviditet

Säkerhet för användning av metronidazol under graviditet har inte kunnat styrkas på ett tillräckligt sätt. I synnerhet är rapporter från användning under tidig graviditet motstridiga. Vissa studier tyder på en ökad risk för missbildningar. Ingen teratogenicitet observerades i djurstudier med metronidazol (se avsnitt 5.3).

Under den första trimestern ska Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning endast användas för behandling av livshotande infektioner, då ett säkrare alternativ saknas. Under den andra och tredje trimestern kan Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning även användas för behandling av andra infektioner om den förväntade nyttan överväger eventuella risker.

Amning

Eftersom metronidazol utsöndras i bröstmjölk ska amning avbrytas under behandling. Även efter avslutad behandling med metronidazol ska amning inte återupptas förrän efter ytterligare 2-3 dagar på grund av metronidazols långa halveringstid.

Fertilitet

Data från djurstudier tyder endast på potentiella reproduktionstoxikologiska effekter av metronidazol hos män vid användning av höga doser långt över den maximala rekommenderade dosen för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om administreringsförhållandena är oförenliga med framförande av fordon och användning av maskiner ska patienter varnas för risken för yrsel, förvirring, hallucinationer, kramper eller synstörningar och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är huvudsakligen förknippade med långvarig användning eller höga doser. De vanligast observerade effekterna omfattar illamående, smakförändringar och, vid långtidsbehandling, risk för neuropati.

Följande konvention används för att klassificera frekvensen för biverkningar:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem (MedDRA)	Vanliga ($\geq 1/100$), $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$), $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (Kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Superinfektioner med candida (t.ex. genitala infektioner)	Pseudomembranös kolit, som kan uppstå under eller efter behandlingen och yttra sig som svår ihållande diarré. Uppgifter om akut behandling finns i avsnitt 4.4.		
Blodet och lymfsystemet			Granulocytopeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni. Se avsnitt 4.4.	Leukopeni, aplastisk anemi
Immunsystemet		Allvarliga akuta systemiska överkänslighetsreaktioner: anafylaxi ända upp till upp till anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)		Lindriga till måttliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. hudreaktioner (se "Hud och subkutan vävnad" nedan) Angioödem
Metabolism och nutrition				Anorexi
Psykiatriska tillstånd			Psykotiska sjukdomar inklusive förvirringstillstånd, hallucinationer	Depression
Centrala och perifera nervsystemet			Encefalopati, feber, huvudvärk, synstörningar och rörelserubbningar, ataxi, dysartri, vertigo, dåsigheit, kramper	Somnolens eller insomni, mykoklonus, krampanfall, perifer neuropati manifesterad som parestesi, smärta, domningar och stickningar i extremiteter, aseptisk meningit Vid kramper eller tecken på perifer neuropati eller

				encefalopati ska behandlande läkare omedelbart informeras. Se avsnitt 4.4
Ögon			Synstörningar, t.ex. diplopi, myopi	Okulogyrisk kris Optisk neuropati/neurit (enstaka fall)
Hjärtat		EKG-förändringar som avflackning av T-våg		
Magtarmkanalen				Kräkningar, illamående, diarré, glossit och stomatit, rapning med smak, tryck över epigastriet, metallsmak, beläggning på tungan Dysfagi (orsakad av metrodiazols effekt på centrala nervsystemet)
Lever och gallvägar			Avvikande leverenzym- och bilirubinvärden Hepatit, gulsot, pankreatit	
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner, t.ex. pruritus, urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom	Toxisk epidermal nekrolys Erythema multiforme
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Myalgi, artralgi	
Njurar och urinvägar			Mörkfärgad urin (på grund av en metronidazol-metabolit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Venirritationer (upp till tromboflebit) efter intravenös användning svaghet, feber

Fall av svår irreversibel levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång med mycket snabb debut efter insatt behandling med systemisk metronidazol har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Hos barn är biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Tecken och symtom på överdoser, som beskrivs i avsnitt 4.8, kan uppträda. Enstaka doser på upp till 12 g metronidazol har rapporterats vid självmordsförsök och oavsiktliga överdoser.

Symtom var begränsade till kräkningar, ataxi och lätt desorientering.

Behandling

Det finns inte någon särskild behandling eller antidot som kan användas vid kraftig överdosering med metronidazol. Vid behov kan metronidazol effektivt avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, imidazolderivat
ATC-kod: J01XD01

Verkningsmekanism

Metronidazol i sig är överksam. Läkemedlet är en stabil förening som kan tränga in i mikroorganismer.

Under anaeroba förhållanden bildas nitrosoradikaler som verkar på DNA då metronidazol reagerar med mikrobiellt pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktas, genom oxidation av ferredoxin och flavodoxin. Nitrosoradikalerna bildar addukter med DNA-baspar, vilket leder till att DNA-kedjan går sönder och att cellerna dör.

PK/PD-förhållande

Metronidazol har en koncentrationsberoende verkan. Effekten av metronidazol beror huvudsakligen på förhållandet mellan den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) och den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) för berörd mikroorganism.

Brytpunkter

För testning av metronidazol används vanliga spädningsserier. Följande MIC-värden har fastställts för att skilja mottagliga mikroorganismer från resistenta:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 13.1, June 2023*) brytpunkter som skiljer känsliga (S) organismer från resistenta organismer (R):

Organism	Känslig	Resistent
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹ Brytpunkterna är baserade på epidemiologiska gränsvärden (ECOFF-värden), vilka särskiljer vildtypsisolat från isolat med reducerad känslighet.

Lista över känsliga och resistenta organismer.

Vanligen känsliga arter

Anaerober
<i>Clostridioides difficile</i> [°]
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. [°]
<i>Bacteroides fragilis</i>
Andra mikroorganismer
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Gramnegativa aerober
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerober

Naturligt resistent organismer
<i>Alla obligata aerober</i>
Grampositiva mikroorganismer
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegativa mikroorganismer
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

[°] Vid publicering av dessa tabeller fanns inga uppdaterade uppgifter tillgängliga. I primärlitteratur, standardreferensböcker och behandlingsrekommendationer förmodas känslighet hos respektive stam.

^Δ Ska endast användas till patienter som är allergiska mot penicillin.

Mekanismer för resistens mot metronidazol

Mekanismerna för metronidazolresistens är fortfarande endast delvis klarlagda. Stammar av *Bacteroides* som är resistent mot metronidazol har gener som kodar nitroimidazolreduktaser och omvandlar nitroimidazol till aminoimidazol. Därför hämmas bildandet av de antibakteriellt effektiva nitrosoradikalerna.

Det finns full korsresistens mellan metronidazol och de andra nitroimidazolderivat (tinidazol, ornidazol och nimorazol). Förekomsten av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera beroende på region och tid. Därför bör specifik lokal information om resistens finnas tillgänglig, särskilt för adekvat behandling av allvarliga infektioner. Om det råder tvivel om effekten av metronidazol på grund av den lokala resistenssituationen, bör expertråd sökas. Speciellt vid allvarliga infektioner eller

behandlingsvikt krävs mikrobiologisk diagnos inklusive bestämning av arter av mikroorganismen och dess mottaglighet för metronidazol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metronidazol absorberas snabbt från magtarmkanalen och den orala biotillgängligheten är > 90 %. Därmed resulterar samma mg-dos i liknande exponering (AUC) vid byte mellan intravenös och oral dosering.

Eftersom Metronidazole Noridem 5 mg/ml infusionsvätska, lösning administreras intravenös är biotillgängligheten 100 %.

Distribution

- En enstaka intravenös administrering av 500 mg metronidazol ger en genomsnittlig högsta koncentration på 18 mikrogram/ml i slutet av en 20-minutersinfusion.
- Upprepad administrering var 8:e timme resulterar i en identisk genomsnittlig högsta koncentration.
- Administrering var 12:e timme resulterar i en genomsnittlig högsta koncentration på 13 mikrogram per ml.
- Plasmahalveringstiden är 8 till 10 timmar.
- Plasmaproteinbindningen är låg – under 10 %.
- Diffusion är snabb och omfattande i lungor, njurar, lever, hud, galla, CSF, saliv, sädesvätska, vaginalsekret.

Metronidazol passerar placentabariären och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Läkemedlet bildar två icke-konjugerade metaboliter, med 10 till 30 % av moderssubstansens antibakteriella aktivitet.

Metronidazol metaboliseras i levern genom oxidering av sidokedjoxidering och glukuronidbildning. Dess metaboliter omfattar en sur oxidationsprodukt, ett hydroxiderivat samt glukuronid. Den huvudsakliga metaboliten i serum och urin är den hydroxylerade metaboliten respektive den sura metaboliten. Metabolism sker främst via mikrosomala cytochrom P450-oxidaser i levern.

Eliminering

Cirka 80 % av substansen utsöndras i urin med mindre än 10 % i form av oförändrat läkemedel. Små mängder utsöndras via levern. Elimineringshalveringstiden är 8 (6-10) timmar.

Karakteristika hos särskilda patientgrupper:

Njurinsufficiens fördröjer utsöndring endast i obetydlig omfattning. Vid njursvikt förblir metronidazols halveringstid oförändrad, men metronidazolmetaboliterna ansamlas hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av detta för närvarande inte känd.

Fördröjd plasmaclearance och förlängd halveringstid i serum (upp till 30 timmar) kan förväntas vid svår leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Efter upprepad administrering observerades ataxi och tremor hos hund och en dosberoende ökning i hepatocellulär degeneration observerades hos apa i en 12-månadersstudier.

Mutagen och tumörogen potential

Metronidazol var mutagent i bakterier efter kvävereduktion, men var inte mutagent *in vitro* eller *in vivo* i däggdjursceller. Skador i DNA observerades dessutom inte i lymfocyter hos patienter som behandlats med metronidazol.

Det finns evidens som tyder på att metronidazol är tumörframkallande hos mus och råtta. En ökad incidensen av lungtumörer observerades hos möss (efter oral administrering av en dos 3,1 gånger maximal rekommenderad dos till människa på 1 500 mg metronidazol/dag). Detta verkar dock inte bero på en genotoxisk mekanism och inga förändringar i mutationsfrekvensen observerades i olika slags organ hos transgena möss efter höga doser metronidazol.

Reproduktionstoxiska effekter

Inga teratogena eller embryotoxiska effekter sågs hos råtta eller kanin. Efter upprepad administrering i 26-80 veckor till råttor har testikel- och prostatadystrofi endast observerats med höga doser (14,2 till 28,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa på 1 500 mg/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdodekahydrat
Citronsyramonohydrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

36 månader.
Används omedelbart efter öppnande.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering, vilket normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2-8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml polypropenflaska framställd med BFS (blow fill seal)-teknik, förseglad med ett formpressat plastlock med en gummipackning och en drag-ring eller ett plastlock med inbyggda elastomerer (två portar).

Förpackningsstorlekar: 10, 20 eller 24 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning. Använd endast om lösningen är klar och behållaren intakt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
Nicosia 1065, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66525

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2024-11-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-15