

PRODUKTRESUMÉ**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Metronidazole Braun 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller metronidazol 5 mg.
100 ml infusionsvätska, lösning innehåller metronidazol 500 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller

Natriumklorid 7,4 mg

Dinatriumfosfatdodekahydrat 1,5 mg

Elektrolytinhåll som mmol/1000 ml: Na⁺ 135, Cl⁻ 127

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös eller svagt gulaktig vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER**4.1 Terapeutiska indikationer**

Intraabdominella och gynekologiska infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Preoperativ profylax vid abdominell kirurgi mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Metronidazole Braun infusionsvätska ges intravenöst med en hastighet av 5 ml/min (100 ml under 20 min) och kan administreras ensamt eller samtidigt med andra parenterala beredningar. Metronidazole Braun får dock ej blandas med andra infusionsvätskor.

Profylax mot anaeroba infektioner

Vuxna: 1500 mg (300 ml) givet som engångsdos före operation.

Barn: 20 mg/kg kroppsvikt som engångsdos före operation.

Nyfödda med gestationsålder <40 veckor: 10 mg/kg kroppsvikt som engångsdos före operation.

Behandling av anaeroba infektioner

Vuxna: 1500 mg (300 ml) som engångsdos under första behandlingsdagen, följt av 1000 mg (200 ml) dagligen som engångsdos. Alternativt ges 500 mg (100 ml) var 8:e timme.

Barn över 8 veckor: 20 mg/kg kroppsvikt dagligen som engångsdos eller uppdelat på 3 doser à 7,5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme.

Barn under 8 veckor: 15 mg/kg kroppsvikt dagligen som engångsdos eller 7,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. För nyfödda barn med gestationsålder <40 veckor kan ackumulation av metronidazol ske under 1:a levnadsveckan, varför serumkoncentrationer om möjligt bör kontrolleras efter några dygns terapi.

Vid blandad infektion (aerob/anaerob) bör som regel metronidazol ges i kombination med något antibiotikum verksamt mot de aeroba bakterierna.

Behandlingstiden är vanligen 7–14 dagar.

4.3 Kontraindikationer

Bloddyskrasi och aktiv neurologisk sjukdom vid högre doseringar.
Överkänslighet mot metronidazol eller andra nitroimidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av patienter

Om långvarig behandling rekommenderas bör hematologiska värden, speciellt leukocytantal, följas regelbundet och patienten övervakas med avseende på symtom på perifer och central neuropati (t ex parestesi, ataxi, yrsel, krampanfall).

Överkänslighetsreaktioner

Om patienten drabbas av en svår överkänslighetsreaktion under behandling med metronidazol ska läkemedlet sättas ut och akutbehandling påbörjas.

Clostridium difficile-associerad diarré

Svår och ihållande diarré under behandlingen eller under de efterföljande veckorna kan bero på pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* (se avsnitt 4.8), vilket kan vara livshotande. I sådana fall bör behandling med metronidazol avbrytas och insättande av stödåtgärder samt specifik behandling mot *Clostridium difficile* övervägas.

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 det inte finns några andra alternativ.

Analys av leverfunktionen måste göras strax före behandlingsstarten, under behandlingen och när behandlingen är klar, tills levervärdena ligger inom normalintervallet eller har återgått till baslinjevärdena. Om leverfunktionsvärdena ökar betydligt under behandlingen ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska informeras om att omedelbart rapportera alla symtom som kan tyda på leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

Missfärgning av urinen

Metronidazole Braun kan mörkfärga urin.

Metronidazol kan, hos vissa patienter, ha en disulfiramliknande effekt på metabolismen av alkohol, vilket resulterar i intoleranssymtom. Patienterna bör därför uppmanas att inte inta alkohol under behandling och minst en dag efter avslutad behandling med Metronidazole Braun.

Interferens med *Treponema pallidum*-immobiliseringstest

Serum från patienter som behandlas med metronidazol kan verka immobiliserande på *Treponema pallidum*. Vid misstanke om syfilis bör behandling med metronidazol inte påbörjas förrän klarhet om diagnosen erhållits.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 322 mg natrium per 100 ml, motsvarande 16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Om läkemedlet späds med natriumklorid bör det tillsatta natriumet också beaktas, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas:

Disulfiram: Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol och disulfiram samtidigt.

Busulfan: Metronidazol kan öka koncentrationen av busulfan i plasma, vilket kan leda till svår busulfantoxicitet.

Följande kombinationer kan kräva dosanpassning:

Warfarin: Samtidig behandling med metronidazol kan potentiära den antikoagulerande effekten och medföra ökad blödningsrisk till följd av minskad hepatisk nedbrytning. Dosjustering av warfarin kan krävas.

Litium: Ökade koncentrationer av litium i serum har observerats under samtidig behandling med metronidazol. Täta kontroller av litium, kreatinin och elektrolyter rekommenderas.

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med metronidazol föreligger risk för förhöjda koncentrationer av ciklosporin i serum. Koncentrationen av ciklosporin och kreatinin i serum bör övervakas noggrant.

Fenobarbital (primidon): Fenobarbital (en metabolit till primidon) tycks kunna inducera metabolismen av metronidazol med minskade effekter som följd.

5-Fluoruracil (5-FU): Vid kombination med 5-FU ökar risken för biverkningar av 5-FU till följd av reducerat clearance av substansen.

Fenytoin: Metronidazol hämmar metabolismen av fenytoin. Kontroll av fenytoinkoncentrationen i serum rekommenderas vid samtidig behandling med metronidazol och om nödvändig anpassning av fenytoindoseringen.

Antikonceptionsmedel: Vissa antibiotika kan i sällsynta fall minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed minska återabsorptionen av okonjugerat steroid. Härigenom minskar koncentrationen av aktiv steroid i plasma. Denna ovanliga interaktion kan inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Ett 60-tal graviditeter har inträffat hos p-pillerbehandlade engelska kvinnor som samtidigt intagit antibiotika, t.ex. ampicillin, amoxicillin och tetracykliner. Negativa studier föreligger med trimetoprim-sulfa, roxitromycin och klaritromycin men det rör sig om mycket små mängder data.

Cimetidin minskar plasmaclearance av metronidazol med ca 30 %. Sannolikt ringa klinisk betydelse.

Kasuistik talar för att metronidazol kan hämma metabolismen av *karbamazepin* med ökade plasmakoncentrationer som resultat.

Laborrietester: Metronidazol interfererar med flera typer av bestämning av kemiska serumvärden, som aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LD), triglycerider och glukoshexokinas. Värden på 0 har observerats. Samtliga tester för vilka interferens rapporterats har gällt enzymatisk koppling vid test av oxidation-reduktion för nikotinamid-adenindinukleotid (NAD⁺+NADH). Störningen beror på likheten mellan absorbanstoppa för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) vid pH 7.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Metronidazol passerar placenta. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga. Metronidazol har visats vara mutagen i bakterier och karcinogen hos gnagare (se avsnitt 5.3). Metronidazole Braun ska inte användas under graviditet såvida det inte är nödvändigt på grund av kvinnans kliniska tillstånd.

Amning: Metronidazol passerar över i modersmjölk. Amning ska avbrytas under behandling med Metronidazole Braun.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om angivna doseringar följs kan metronidazol påverka reaktionsförmågan till den grad att förmågan att köra bil och använda maskiner försämras. Detta gäller speciellt i början av behandlingen och i samband med samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Höga doser och lång behandlingstid ökar risken för biverkningar.

Frekvenserna för biverkningarna i följande lista definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Infektioner och infestationer

Ingen känd frekvens: Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Leukopeni

Sällsynta: Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Svåra överkänslighetsreaktioner, anafylaktisk chock

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Anorexi

Psykiska störningar

Sällsynta: Psykiatriska störningar såsom konfusion och hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: Yrsel, ataxi, perifer sensorisk neuropati, parestesi, krampanfall, huvudvärk

Mycket sällsynta: Encefalopati

Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit

Ögon

Sällsynta: Synstörningar såsom diplopi, myopi

Magtarmkanalen

Vanliga: Diffusa intoleranssymtom, metallisk smak

Sällsynta: Glossit, epigastralgi, illamående, kräkningar, diarré, pankreatit, smakerändringar

Lever och gallvägar

Sällsynta: Onormala leverfunktionsvärden, kolestatisk hepatit, gulsot

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Urtikaria, exantem, klåda, erytema multiforme, angioödem, pustulösa hudutslag

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (enstaka rapporter)

De två sistnämnda reaktionerna kräver omedelbar behandling

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Mörkfärgning av urinen

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Feber

Blodbildsförändringarna är mycket sällsynta och oftast reversibla, men fatala fall har rapporterats. Perifer sensorisk neuropati har rapporterats i samband med långvarig och intensiv behandling (totaldoser på mer än 30 g). Efter utsättandet gick neuropatin långsamt tillbaka, i enstaka fall ej fullständigt. Sällsynta och reversibla fall av pankreatit har rapporterats.

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

Pediatrik 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 det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Det finns begränsad erfarenhet av akut överdosering men den akuta toxiciteten är troligen låg. 400 mg till en 3-åring, max 2,8 g till en 4-åring (koltillförsel) samt 12 g till en vuxen gav inte några symtom.

Symtom:

Det är troligt att beskrivna biverkningar t.ex. gastrointestinala störningar, yrsel, svaghet, huvudvärk, dysartri, okulogyr kris, neuropati, kramper, metallsmak och mörkfärgning av urinen kan förekomma. Symtomen har varit begränsade till kräkningar, ataxi och lätt förvirring.

Akutbehandling, antidoter:

Det finns inte någon specifik behandling eller antidot som kan användas vid kraftig överdosering med metronidazol. Läkemedlet kan avlägsnas genom hemodialys, men detta är sällan nödvändigt. Behandlingen är symptomatisk med vanliga stödjande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, imidazolderivat.

ATC-kod: J01XD01

Verkningsmekanism

Metronidazol är en prodrug. Under anaeroba förhållanden bildas det nitrosoradikaler då metronidazol reagerar med mikrobiellt pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktas. Nitrosoradikalerna bildar addukter med DNA-baspar, vilket leder till att DNA går sönder och cellerna dör.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) brytpunkter som skiljer känsliga (S) organismer från resistent organismer (R):

Grampositiva anaeroba bakterier (S: ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l)

Gramnegativa anaeroba bakterier (S: ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l)

Antibakteriellt spektrum

Känsliga Peptostreptokocker
 Clostridium inklusive *Clostridium perfringens* och *Clostridium difficile*
 Bacteroides inklusive *Bacteroides fragilis*
 Fusobacterium
 Prevotella

Resistenta Aeroba bakterier
 Mikroaerofila streptokocker
 Actinomyces
 Arachnia
 Propionibacterium

Resistens är sällsynt (< 1 %) hos anaeroba bakterier.

Korsresistens med tinidazol förekommer.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om lokal resistenssituation bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genomsnittlig maximal serumkoncentration på 20 mikrog/ml, 30 mikrog/ml och 40 mikrog/ml erhålls omedelbart efter avslutad administrering av 500 mg, 1000 mg respektive 1500 mg. Koncentrationer överstigande 2 mikrog/ml bibehålls i ca 12 timmar, 24 timmar respektive 36 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metronidazol har visat karcinogena effekter i studier på mus och råttor. Liknande studier på hamster har dock givit negativa resultat och epidemiologiska studier har inte visat på en ökad risk för cancer hos människa.

Metronidazol har visats vara mutagen i *in vitro*-test på bakterier. Studier i däggdjursceller *in vitro* liksom studier i gnagare och människa *in vivo* har inte gett entydiga resultat vad gäller mutagena effekter. På grund av ej samstämmiga resultat bör användning av Metronidazole Braun utöver rekommenderad behandlingstid noggrant övervägas (se avsnitt 4.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid
 Dinatriumfosfatdodekahydrat
 Citronsyramonohydrat
 Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad behållare

3 år.

Öppnad behållare

Oanvänt innehåll ska kasseras och inte sparas för senare användning.

Efter spädning enligt anvisning

Ur mikrobiologisk synpunkt ska utspädd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska 10 x 100 ml, Ecoflac plus plastbehållare 10 x 100ml, 20 x 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Övriga hanteringsanvisningar:

Endast för engångsbruk. Kassera behållaren och eventuellt oanvänt innehåll efter användning.

Läkemedlet kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml infusionsvätska. Sedvanliga aseptiska försiktighetsåtgärder bör iakttas vid spädning av läkemedlet.

Använd endast om lösningen är klar och färglös eller svagt gulaktig och om behållaren och förslutningen ser oskadade ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besöksadress:

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

Postadress:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Tyskland

Tel: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11984

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.05.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 26.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.11.2022