

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metronidazol Baxter Viaflo 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metronidazol 5 mg/ml

100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 500 mg metronidazol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Osmolaritet: 308 mOsm/l pH: 4,5 til 6,0

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

En klar, nesten fargeløs til blek gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metronidazol Baxter Viaflo 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er indisert til voksne og barn når oral behandling ikke er mulig ved følgende indikasjoner:

- Profylakse av postoperative infeksjoner som skyldes følsomme anaerobe bakterier, spesielt arter av bakteroider og anaerobe streptokokker, ved abdominal-, gynekologisk gastrointestinal- eller kolorektal kirurgi med en høy risiko for forekomst av denne type infeksjon. Oppløsningen kan også anvendes i kombinasjon med et antibiotikum mot aerobe bakterier.
- Behandling av alvorlig intraabdominale og gynekologiske infeksjoner hvor følsomme bakterier, spesielt bakteroider og anaerobe streptokokker, er identifisert eller mistenkt for å være årsaken.

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør tas med i betraktningen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Metronidazol Baxter Viaflo 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning skal administreres intravenøst med en omtrentlig infusjonshastighet på 5 ml/minutt (eller en pose administrert i løpet av 20 til 60 minutter). Bør erstattes med oral behandling så snart dette er mulig.

Profylakse mot postoperative infeksjoner forårsaket av anaerobe bakterier:

Hovedsakelig i forbindelse med abdominal- (spesielt kolorektal-) og gynekologisk kirurgi.

Antibiotisk profylakse bør være av kort varighet, overveiende begrenset til den postoperative perioden (24 timer men aldri mer enn 48 timer). Ulike behandlingsalternativ er mulig:

Voksne: Intravenøs infusjon av enkeltdoser på 1000 mg-1500 mg 30-60 minutter før operasjon eller alternativt 500 mg umiddelbart før, under eller etter operasjon, deretter 500 mg hver 8. time.

Barn <12 år: 20-30 mg/kg gitt som enkeltdose 1-2 timer før operasjon.

Nyfødte med svangerskapslengde < 40 uker: 10 mg/kg kroppsvekt gitt som en enkeltdose før operasjon.

Anaerobe infeksjoner:

Intravenøs administrasjonsvei skal anvendes initialt dersom pasientens symptomer utelukker oral behandling. Ulike behandlingsalternativ er mulig:

Voksne: 1000-1500 mg daglig som en enkeltdose eller alternativt 500 mg hver 8. time.

Barn >8 uker til 12 år: Den vanlige daglige doseringen er 20-30 mg/kg/dag gitt som en enkeltdose, eller fordelt på 7,5 mg/kg hver 8. time. Den daglige dosen kan økes til 40 mg/kg, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad. Behandlingsvarighet er vanligvis 7 dager.

Barn <8 uker: 15 mg/kg gitt som en enkeltdose eller fordelt på 7,5 mg/kg hver 12. time.

Nyfødte med svangerskapslengde <40 uker: En akkumulering av metronidazol kan oppstå i løpet av første leveuke. Det anbefales derfor at serumkonsentrasjoner av metronidazol kontrolleres etter et par dagers behandling.

Oral behandling kan gis ved de samme doseringsalternativene. Oral behandling bør erstatte parenteral så snart som mulig.

Behandlingens varighet

Behandling i syv til ti døgn bør være tilstrekkelig for de fleste pasienter, men avhengig av kliniske eller bakteriologiske vurderinger, kan legen bestemme å forlenge behandlingen, for eksempel for å fjerne infeksjoner fra områder som ikke lar seg drenere eller for å unngå endogen reinfeksjon av anaerobe patogener fra tarmen, orofarynx eller fra genitaltraktus.

Bakteriell vaginose:

Ungdommer: 400 mg 2 ganger daglig i 5-7 dager, eller 2000 mg gitt som enkeltdose.

Urogenital trichomonas:

Voksne og ungdommer: 2000 mg gitt som enkeltdose eller 200 mg 3 ganger daglig i 7 dager eller 400 mg 2 ganger daglig i 5-7 dager.

Barn <10 år: 40 mg/kg gitt oralt som en enkeltdose eller 15-30 mg/kg/dag fordelt på 2-3 doser i 7 dager; må ikke overskride 2000 mg/dose.

Giardiose:

>10 år: 2000 mg gitt en gang daglig i 3 dager, eller 400 mg 3 ganger daglig i 5 dager, eller 500 mg 2 ganger daglig i 7-10 dager.

Barn 7-10 år: 1000 mg en gang daglig i 3 dager.

Barn 3-7 år: 600 til 800 mg en gang daglig i 3 dager.

Barn 1-3 år: 500 mg en gang daglig i 3 dager.

Alternativt, angitt i mg/kg kroppsvekt: 15-40 mg/kg/dag fordelt på 2-3 doser.

Amøbiasis:

>10 år: 400 til 800 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 7-10 år: 200 til 400 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 3-7 år: 100 til 200 mg 4 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 1-3 år: 100 til 200 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Alternativt, kan doser angis i forhold til kroppsvekt: 35-50 mg/kg/dag fordelt på 3 doser i 5-10 dager og må ikke overskride 2400 mg/dag.

Eradikering av *Helicobacter pylori* hos pediatriske pasienter:

Som del av kombinasjonsterapi, 20 mg/kg/dag og skal ikke overskride 500 mg to ganger daglig i 7-14 dager.

Offisielle retningslinjer skal konsulteres før behandling igangsettes.

Eldre

Forsiktighet må utvises hos eldre, spesielt ved høye doser, selv om det finnes lite tilgjengelig informasjon om dosejusteringer.

Pasienter med nyresvikt

Det er ikke nødvendig med en dosereduksjon ved nyresvikt.

Det er ikke nødvendig med rutinemessig doseringsendring av metronidazol til pasienter som ved nyresvikt behandles med intermitterende peritonealdialyse (IDP) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Det kan allikevel være nødvendig med en dosereduksjon når større konsentrasjoner av metabolitter forekommer.

Hos pasienter, som er i hemodialyse, bør metronidazol administreres umiddelbart etter hemodialysen.

Pasienter med langt fremskredet leversvikt

Hos pasienter med langt fremskredet leversvikt er det nødvendig med en dosereduksjon under overvåkning av serumnivået.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, for andre imidazolderivater eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler***Leversykdom:***

Forsiktighet er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Metronidazoldosen bør reduseres etter behov. Metronidazol blir hovedsakelig metabolisert ved hepatisk oksidering. Betydelig svikt i clearance av metronidazol kan opptre i tilfelle av langt fremskredet leversvikt. Forholdet risiko/fordel ved anvendelse av metronidazol ved behandling av trikomonas hos slike pasienter bør overveies nøye (For doseringsendringer se pkt. 4.2). Plasmanivåer av metronidazol bør monitoreres nøye.

Forsiktighet er nødvendig hos pasienter med hepatisk encefalopati. Pasienter med alvorlig hepatisk encefalopati metaboliserer metronidazol langsomt, med påfølgende akkumulering av metronidazol.

Dette kan føre til forverring av bivirkninger i sentralnervesystemet (CNS). Metronidazoldosen bør reduseres etter behov.

Hepatotoksisitet hos pasienter med Cockayne syndrom:

Det er rapportert tilfeller om alvorlig hepatotoksisitet/akutt leversvikt hos pasienter med Cockayne syndrom etter bruk av produkter som inneholder metronidazol til systemisk bruk. Dette inkluderer fatale tilfeller med hurtig sykdomsdebut etter behandlingsstart. I denne pasientgruppen bør metronidazol ikke brukes med mindre fordelene anses å oppveie risikoen og dersom det ikke finnes andre alternative behandlinger. Leverfunksjonstester må utføres rett før start av behandlingen, under behandlingen og etter behandlingsslutt inntil leverfunksjonen er innenfor normalområdet, eller har returnert til utgangsverdien. Dersom leverfunksjonstestene viser en tydelig økning under behandling, bør legemidlet seponeres.

Pasienter med Cockayne 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**).

Aktiv sykdom i CNS:

Metronidazol Baxter Viaflo bør anvendes med forsiktighet til pasienter med aktiv sykdom i det perifere og sentrale nervesystemet (CNS). Alvorlige neurologiske forstyrrelser (inkludert anfall og perifer og optisk neuropati) er rapportert hos pasienter behandlet med metronidazol. Avbryt metronidazolbehandlingen ved abnormale neurologiske symptomer som ataksi, svimmelhet, forvirring eller andre CNS-bivirkninger. Risikoen for forverring av den neurologiske tilstanden bør vurderes hos pasienter med stabil eller progressiv parastesi, epilepsi og aktiv sykdom i CNS med unntak av hjerneabscess.

Encefalopati har vært rapportert i forbindelse med cerebellar toksisitet karakterisert av ataksi, svimmelhet og dysartri sammen med CNS-lesjoner sett ved magnetisk resonanstomografi (MR). CNS-symptomer og CNS-lesjoner er generelt reverserbare i løpet av dager til uker etter seponering av metronidazol.

Aseptisk meningitt kan forekomme med metronidazol. Symptomer kan starte innen timer etter administrering og opphører vanligvis etter seponering av metronidazolbehandling (se pkt. 4.8).

Blod-dyskrasi:

Metronidazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på eller historikk med blod-dyskrasi, da agranulocytose, leukopeni og neutropeni er observert etter administrering av metronidazol.

Nyresykdom:

Metronidazol fjernes under hemodialyse og bør administreres etter at prosedyren er ferdig. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får peritonealdialyse, bør overvåkes for tegn på toksisitet på grunn av potensiell akkumulering av toksiske metronidazolmetabolitter.

Pasienter med saltbegrenset kost:

Dette legemidlet inneholder 13,5 mmol (310 mg) natrium per 100 ml. Dette må det tas hensyn til hos pasienter med natriumkontrollert kost.

Alkohol:

Pasienter bør rådes til å ikke innta alkoholholdige drikkevarer eller alkoholholdige produkter før, under og opptil 72 timer etter inntak av metronidazol på grunn av en disulfiram-liknende effekt (magekramper, kvalme, hodepine, rødme, brekninger og takykardi). Se pkt. 4.5.

Intensiv eller langvarig behandling med metronidazol:

Som regel er varigheten av behandling med metronidazol intravenøst eller med andre imidazol derivater vanligvis mindre enn 10 dager. Denne perioden kan kun overskrides i individuelle tilfeller etter en svært nøye nytte-risikovurdering. Kun i de mest sjeldne tilfellene bør behandlingen gjentas. Begrensning av behandlingsvarigheten er nødvendig, fordi skade på humane kimeceller ikke kan utelukkes.

Intensiv eller langvarig behandling med metronidazol bør kun gjennomføres under nøye overvåkning av kliniske og biologiske effekter og under tilsyn av en spesialist. Dersom forlenget behandling er nødvendig, bør legen være oppmerksom på muligheten for perifer neuropati eller leukopeni. Begge effektene er vanligvis reversible.

I tilfelle behandlingen forlenges, bør tilstedeværelsen av uønskede effekter slik som parestesi, ataksi, svimmelhet og konvulsive kriser kontrolleres. Regimer med høye doser har vært assosiert med forbigående epileptiske anfall.

Overvåkning:

På grunn av økt risiko for bivirkninger er regelmessige kliniske undersøkelser og laboratorieundersøkelser (inkludert blodtelling) tilrådelig i tilfeller med høydose-, langvarig eller gjentatt behandling, ved tilfelle av tidligere blod-dyskrasi, ved tilfelle av alvorlig infeksjon og ved alvorlig leversvikt.

Generelt:

Pasienter bør advares om, at metronidazol kan gjøre urinen mørkere (på grunn av metronidazols metabolitt).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalt samtidig behandling med:

Disulfiram: Samtidig bruk av metronidazol og disulfiram kan føre til psykotiske reaksjoner og forvirring. Metronidazol bør ikke gis til pasienter som har tatt disulfiram i løpet av de siste to ukene.

Alkohol: disulfiram-liknende effekt (varmefølelse, rødhet, brekninger, takykardi).

Alkoholholdige drikker og legemidler som inneholder alkohol, skal unngås. Pasienter bør rådes til ikke å innta alkohol ved behandling med metronidazol og i minst 72 timer etter avsluttet behandling på grunn av en disulfiram-liknende reaksjon (rødme, brekninger, takykardi).

Samtidig behandling som krever spesielle forholdsregler:

Orale antikoagulantia (warfarin): metronidazol kan øke de antikoagulerende effektene til warfarin og andre orale antikoagulantia og gi forlenget protrombintid og økt risiko for blødning (nedsettelse av stoffets nedbrytning i leveren). Pasienter som tar metronidazol og warfarin eller andre orale kumariner samtidig bør få protrombintiden og internasjonalt normalisert ratio (INR) overvåket mer frekvent. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på blødning.

Det er rapportert, at et større antall pasienter har vist en økning i den orale antikoagulasjonsaktiviteten under samtidig antibiotikabehandling. Pasientens infeksjons- og inflammasjonsstatus sammen med pasientens alder og allmenntilstand er alle risikofaktorer i denne forbindelse. Under slike omstendigheter er det dog ikke klart hvor stor rolle selve sykdommen har eller dens behandling ved forekomst av protrombintidsforstyrrelser. Sannsynligheten for denne interaksjonen er større for visse typer antibiotika, særlig fluoroquinoloner, makrolider, cykliner, kotrimoxazol og noen cefalosporiner.

Vekuron (ikke-depolariserende muskelrelaksantikum): metronidazol kan forsterke effektene av vekuron.

Kombinasjoner som må vurderes:

5-Fluorouracil: økning av toksisiteten til 5-fluorouracil på grunn av en nedsettelse av stoffets clearance.

Litium: retensjon av litium etterfulgt av bevis om mulig nyreskade er rapportert hos pasienter som samtidig behandles med litium og metronidazol. Litiumbehandling bør reduseres eller avsluttes før metronidazol administreres. Plasmakonsentrasjoner av litium, kreatinin og elektrolytter bør overvåkes hos pasienter som får behandling med litium samtidig med metronidazol.

Kolestyramin kan forsinke eller redusere absorpsjonen av metronidazol.

Fenytoin, barbiturater (fenobarbital): samtidig administrering av legemidler som induserer mikrosomal leverenzymaktivitet, slik som fenytoin eller fenobarbital, kan akselerere elimineringen av metronidazol og dermed redusere effekten.

Cimetidin: samtidig administrering av legemidler som reduserer mikrosomal leverenzymaktivitet, slik som cimetidin, kan gi redusert metabolisme og redusert plasmaclearance av metronidazol, noe som kan føre til metronidazoltoksisitet.

Samtidig bruk av metronidazol og CYP3A4-substrater (f.eks. amiodaron, takrolimus, ciklosporin, karbamazepin og kinidin) kan øke plasmanivåene av de respektive CYP3A4-substratene. Overvåkning av plasmakonsentrasjoner av CYP3A4-substrater kan være nødvendig.

Busulfan – Plasmakonsentrasjoner av busulfan kan øke under samtidig behandling med metronidazol. Dette kan resultere i alvorlig busulfantoksisitet, slik som sinusoidalt obstruksjonssyndrom, gastrointestinal mukositt og hepatisk venookklusiv sykdom.

Laboratorieundersøkelser:

Metronidazol kan immobilisere Treponem og på den måten lede til en falsk positiv Nelsons prøve.

Metronidazol kan interferere med bestemmelse av serum aspartat transaminase (ASAT), alanintransaminase (ALAT), laktatdehydrogenase (LDH), triglyserider og glukoseheksokinase. Metronidazol gir en økning i ultrafiolett absorpsjon ved 340 nm, noe som gir feilaktige lave verdier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Metronidazol krysser placentabarrieren.

Kliniske data fra et stort antall graviditeter eksponert for metronidazol samt data fra dyr har ikke vist en teratogen effekt eller skade på fosteret. Imidlertid kan en ubegrenset administrasjon av nitroimidazolen til moren assosieres med karsinogen eller mutagen risiko for det ufødte eller nyfødte barnet.

Metronidazol Baxter Viaflo bør derfor ikke gis under graviditet med mindre det er klart nødvendig.

Amming

Metronidazol Baxter Viaflo utskilles i morsmelk. Under laktasjon bør enten amming eller bruk av metronidazol opphøre.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av metronidazol på fertilitet.

Dyrestudier viste bivirkninger på det mannlige forplantningssystemet som er helt eller delvis reversibel etter avsluttet behandling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner etter intravenøs behandling av metronidazol. Enkelte bivirkninger av metronidazol, slik som anfall, svimmelhet og optisk neuropati, kan gi nedsatt evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Det er derfor anbefalt at pasienter ikke bør kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Det foreligger ingen data om bivirkninger fra Baxter-sponsede kliniske studier med metronidazol. Følgende bivirkninger er rapportert med metronidazol, satt opp i henhold til MedDRA-organclassesystemet (SOC), foretrukket term og frekvens. Følgende frekvensgrupperinger brukes: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger hos barn har samme hyppighet, er av samme type og alvorlighetsgrad som hos voksne.

Organklassesystem (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni Agranulocytose Pancytopeni Neutropeni Trombocytopeni Eosinofili	mindre vanlige sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk Jarisch-Herxheimer reaksjon Overfølsomhet	sjeldne sjeldne ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Hallusinasjoner Depresjon Forvirringstilstand Søvnløshet	sjeldne ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi Hodepine Encefalopati Aseptisk meningitt Anfall Somnolens Perifer neuropati Ataksi Svimmelhet Dysartri Hypoestesi Parestesi	vanlige mindre vanlige sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Øyesykdommer	Optisk neuropati Diplopi Myopi	sjeldne sjeldne sjeldne
Hjertesykdommer	Takykardi Palpitasjoner	ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	ikke kjent

Organklassesystem (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Glossitt Stomatitt Tørr munn Pankreatitt Øvre magesmerter Diaré Kvalme Brekninger Forstoppelse Misfarging av tunge	vanlige vanlige vanlige sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Kolestatisk gulsott	sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse Angiødem Erytema multiforme Pruritus Hevelse i ansikt Urticaria Hyperhidrose Utslett	sjeldne sjeldne sjeldne sjeldne ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Muskelkramper Artralgi	vanlige ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi Dysuri	sjeldne ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Mukosal inflammasjon Pyreksi Reaksjoner på injeksjonsstedet Malaise Ansiktsødem Perifert ødem Brystsmerter Frysninger	mindre vanlige sjeldne sjeldne ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Undersøkelser	Økt hepatisk enzym	ikke kjent

Tilfeller av alvorlig irreversibel levertoksisitet/akutt leversvikt, inkludert tilfeller med fatalt utfall og svært rask inntredelse etter oppstart av systemisk behandling med metronidazol har blitt rapportert hos pasienter med Cockayne syndrom (**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 legemidler kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

I tilfeller av overdosering hos voksne, er de kliniske symptomene vanligvis begrenset til kvalme, brekninger og neurotoksiske effekter, inkludert ataksi, lettere desorientering, forvirring, anfall og perifer neuropati.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med metronidazol. Infusjonen med metronidazol bør avsluttes. Pasienter bør behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Metronidazol Baxter Viaflo er et antibakterielt legemiddel, som tilhører den farmakoterapeutiske gruppen av nitroimidazol-derivater, som primært har effekt på anaerobe bakterier. Denne effekten forårsakes sannsynligvis av interaksjon med DNS og ulike metabolitter.

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, imidazol derivater, ATC-kode: J01XD01.

og

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiprotozoer, nitroimidazol derivater ATC-kode: P01AB01.

Metronidazol Baxter Viaflo har antiprotozoide- og antibakterielle virkninger og er effektivt mot anaerobe bakterier og mot *Trichomonas vaginalis* samt andre protozoer inkludert *Entamoeba histolytica* og *Giardia lamblia*.

Antibakterielt spektrum:

Den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) ”breakpoints” til adskillelse av følsomme fra midlertidig følsomme, og midlertidig følsomme fra resistente organismer er som følger:

$$S \leq 4 \text{ mg/l og } R > 4 \text{ mg/l}$$

Forekomst av resistens kan variere geografisk og med tiden overfor selekterte arter. Lokal informasjon er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner.

Denne informasjonen gir kun en tilnærmet veiledning om sannsynligheten for at mikroorganismer vil være følsomme overfor metronidazol eller ikke.

Kategorier
<u>FØLSOMME</u>
<i>Gram negative aerobes</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Anaerobes</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bifidobacterium</i> >> resistent (70 %)
<i>Bilophila</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Eubacterium</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Peptostreptococcus</i>

<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Veillonella</i>
<u>RESISTENTE</u> <i>Gram positive aerobes</i> <i>Actinomyces</i> <i>Anaerobes</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>ANTIPARASITÆR AKTIVITET</u> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>

Kryssresistens med tindazol forekommer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon: Etter administrasjonen av en enkel dose på 500 mg vil den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen av metronidazol nå 14-18 mikrog/ml på slutten av en infusjon med varighet på 20 minutter. Maksimale plasmakonsentrasjoner av 2-hydroksy-metabolitten på ca. 3 mikrog/ml oppnås etter en enkeltdose på 1 g intravenøst. Stabile plasmakonsentrasjoner av metronidazol på omtrent 17 og 13 mikrog/ml oppnås etter administrasjon av metronidazol henholdsvis hver 8. eller 12. time.

Plasmaproteinbinding er mindre enn 10 % og distribusjonsvolumet er $1,1 \pm 0,4$ l/kg.

Metabolisme: Metronidazol metaboliseres i lever ved hjelp av hydroksylering, oksidering og glukuronisering. Hovedmetabolittene er en 2-hydroksy- og en eddiksyremetabolitt.

Eliminasjon: Mer enn 50 % av administrert dose utskilles i urinen som uforandret metronidazol (ca. 20 % av dosen) og dets metabolitter. Omtrent 20 % av dosen utskilles i fæces. Clearance er $1,3 \pm 0,3$ ml/min/kg, mens renal clearance er omtrent 0,15 ml/min/kg. Halveringstiden for plasmaeliminering av metronidazol er ca. 8 timer og for 2-hydroksy-metabolitten ca. 10 timer.

Spesielle pasientgrupper: Halveringstiden for plasmaeliminering til metronidazol påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon, allikevel kan denne bli øket for 2-hydroksy-metabolitten og en eddiksyremetabolitt. Ved hemodialyse utskilles metronidazol raskt og halveringstiden for plasmaeliminering reduseres til ca. 2,5 timer. Peritonealdialyse ser ikke ut til å påvirke eliminering av metronidazol eller dets metabolitter sammenlignet med pasienter med nyresvikt.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, forventes det at metabolismen til metronidazol avtar, noe som fører til en øket halveringstid for plasmaeliminering. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan clearance reduseres til ca. 65 %, som igjen fører til en akkumulering av metronidazol i kroppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er påvist at Metronidazol Baxter Viaflo ikke er mutagent i pattedyrceller *in vitro* og *in vivo*.

Metronidazol og en metabolitt har vist seg å være mutagene i noen tester med celler som ikke er fra pattedyr.

Selv om metronidazol har vist seg å være karsinogent i visse musearter, var det ikke karsinogent i rotte og marsvin. Det er ingen mistanke om karsinogenitet hos mennesker.

Daglig peroral metronidazol ved 5 ganger maksimal human daglig dose i mer enn 4 uker førte til testikulær toksisitet og infertilitet hos hannrotter. Fertiliteten ble gjenopprettet hos de fleste forsøksdyrene innen 8 uker etter avsluttet behandling, mens lavere testikulær og epididymal vekt og spermantall var forbedret, men fortsatt observert.

Daglig peroral metronidazol ved omtrent 6 ganger maksimal human daglig dose i mer enn 2 uker, førte til testikulær toksisitet hos hannmus. De fleste indekser på testikulær toksisitet ble gjenopprettet innen 2 måneder etter avsluttet behandling, mens lavere testikulær og epididymal vekt var forbedret, men fortsatt observert.

Disse studiene viser at bivirkninger av metronidazol på det mannlige forplantningssystemet er helt eller delvis reversible etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumfosfatdodekahydrat
Sitronsyremonohydrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke bruk utstyr som inneholder aluminium (f.eks. nåler, kanyler) som kan komme i kontakt med legemiddeloppløsningen, da det kan dannes presipitater.

Metronidazol er inkompatibelt med (blant annet):

- Aztreonam
- Cefamandolnafat
- Cefoksitin
- Penicillin G

Siden det ikke er utført kompatibilitetsstudier, skal ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler med unntak av de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar posen i ytteremballasjen for å beskyttes mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Posene består av polyolefin/polyamid ko-ekstrudert plast (PL 2442) kjent som Viaflo.

Posene er pakket i en beskyttende ytterpose laget av polyamid/polypropylen, som kun fungerer som en fysisk beskyttelse for posene.

Posestørrelsen er 100 ml.

Innhold i en kartong: 20 poser x 100 ml, 50 poser x 100 ml eller 60 poser x 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Må bare brukes dersom oppløsningen er klar, uten synlige partikler og dersom posen er uten skader. Administreres umiddelbart etter at infusjonssettet er tilkoblet.

Ikke ta av ytterposen før posen skal brukes.

Den indre posen opprettholder preparatets sterilitet.

Plastposer skal ikke seriekobles. Slik bruk kan føre til luftemboli fordi residualluft kan bli trukket fra den første posen før administrasjonen av væske fra den andre posen er ferdig.

Bruk av overtrykk for å øke infusjonshastigheten på intravenøse oppløsninger i fleksible plastbeholdere kan resultere i luftemboli dersom beholderen ikke er fullstendig tømt for luft før administrering.

Bruk av et ventileret intravenøst administrasjonssett med ventilen i åpen stilling kan føre til luftemboli. Ventilerte intravenøse administrasjonssett med ventilen i åpen stilling bør ikke brukes med fleksible plastbeholdere.

Oppløsningen må administreres med sterilt utstyr og ved bruk av aseptisk teknikk. Utstyret må fylles med væske/tømmes for luft (primes) for å forhindre at luft kommer inn i systemet.

Hos pasienter som får intravenøs væskebehandling, kan Metronidazol Baxter Viaflo 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning fortynnes med passende volum av natriumklorid 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml – natriumklorid 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml eller kaliumklorid infusjonsvæsker (20 og 40 mmol/l).

Bruk av feil administrasjonsteknikk kan forårsake febrile reaksjoner på grunn av muligheten for tilførsel av pyrogener. Dersom bivirkninger skulle forekomme, må infusjonen avbrytes umiddelbart.

Tilsetninger:

Tilsetninger som er kjent eller påvist å være inkompatible, bør ikke brukes.

Før tilsetning av et stoff eller et legemiddel må det bekreftes at det er oppløselig og stabilt i metronidazol, og at pH-området for metronidazol er passende. Tilsetninger kan være inkompatible. Ved bruk av tilsetninger må man se bruksanvisningen for legemidlet som skal tilsettes og annen relevant litteratur (se pkt. 6.2).

Bland oppløsningen grundig etter tilføring av tilsetninger.

Hvis en fargeendring og/eller presipitater, uløselige komplekser eller krystaller observeres etter tilsetning, skal oppløsningen ikke brukes.

Oppløsninger med tilsetninger skal ikke oppbevares.

Preparatet bør anvendes umiddelbart etter åpning.

Kastes etter en gangs bruk.

Kast eventuelle ubrukte rester.

Skal ikke kobles til delvis brukte poser.

1. Åpning

- a. Ta Viaflo-posen ut av ytterposen umiddelbart før at den skal brukes.
- b. Kontroller at det ikke finnes små lekkasjer ved å klemme godt på posen. Dersom det oppdages lekkasjer, må oppløsningen kastes fordi det er mulig at produktet ikke lenger er sterilt.
- c. Kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler. Dersom oppløsningen ikke er klar eller dersom den inneholder partikler skal den kastes.

2. Tilberedning

Bruk sterilt utstyr ved tilberedning og administrasjon.

- a. Heng opp posen ved hjelp av opphengsanordningen.
- b. Fjern plastbeskyttelsen fra infusjonsporten i bunnen av posen.
 - ta tak i den lille vingen ved halsen til infusjonsporten med en hånd,
 - ta tak i den store vingen på beskyttelseshetten med den andre hånden og vri,
 - beskyttelseshetten vil løsne.
- c. Bruk aseptisk metode til å klargjøre infusjonen.
- d. Koble til administrasjonssett. Det henvises til fullstendige bruksanvisninger som følger settet for tilkobling, priming av settet og administrasjon av oppløsningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-1638

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 2003
Dato for siste fornyelse: 12. november 2006

10. OPPDATERINGSDATO

11.01.2024