

14. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metronidazole "Noridem", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

34044

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metronidazole "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 500 mg metronidazol.

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 5 mg metronidazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Dette lægemiddel indeholder 13,51 mmol (eller 310,58 mg) natrium pr. 100 ml.

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 0,14 mmol (eller 3,11 mg) natrium. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

En klar, næsten farveløs til svagt gul opløsning uden synlige partikler.

pH: 4,5‑6,0

Osmolalitet: 270‑310 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Metronidazole "Noridem" 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, er indiceret til profylakse og behandling af infektioner hos voksne og børn, i situationer hvor modtagelige anaerobe mikroorganismer er blevet identificeret som eller formodes at være årsagen (se pkt. 4.4 og 5.1).

* Profylakse af postoperative infektioner, hvor anaerobe bakterier forventes at være det sygdomsfremkaldende patogen (gynækologiske og intraabdominale operationer).
* Behandling af peritonitis, hjerneabsces, nekrotiserende pneumoni, osteomyelitis, puerperal sepsis, bækkenabsces og postoperative sårinfektioner, hvorfra der er isoleret patogene anaerober.

Behandling af patienter med bakteriæmi, der optræder i forbindelse med en af ovennævnte infektioner.

Ved en blandet aerob og anaerob infektion skal der anvendes antibiotika, der er egnet til behandling af den aerobe infektion, som supplement til Metronidazole "Noridem".

Profylaktisk anvendelse er altid indiceret før operationer med høj risiko for anaerobe infektioner (gynækologiske og intraabdominale operationer).

* Alvorlig amøbiasis i tarm og lever.

Behandlingen skal ske under hensyntagen til de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis skal justeres i henhold til patientens individuelle respons på behandlingen, hans/hendes alder og kropsvægt og i henhold til sygdommens art og sværhedsgrad.

**De følgende retningslinjer for dosering skal følges:**

**Voksne og unge:**

***Amøbiasis***

1,50 g pr. dag (500 mg tre gange dagligt, intravenøse infusioner).

Ved hepatisk amøbiasis i abscesstadiet skal abscessen evakueres samtidig med metronidazolbehandling.

Behandlingsvarighed: 5‑10 dage

***Behandling af anaerobe infektioner***

500 mg (100 ml) hver 8. time. Alternativt kan der gives 1000 mg‑1500 mg dagligt som en enkeltdosis.

Behandlingens varighed afhænger af behandlingens effekt. I de fleste tilfælde vil et behandlingsforløb på 7 dage være tilstrækkeligt. Såfremt det er klinisk indiceret, kan behandlingen forlænges ud over denne periode. Dog bør en behandlingsvarighed på 10 dage som hovedregel ikke overskrides (se også pkt. 4.4).

***Profylakse af postoperativ infektion forårsaget af anaerobe bakterier:***

500 mg, med afsluttet administration ca. en time før operationen. Dosen gentages efter 8 og 16 timer.

**Ældre:**

Forsigtighed tilrådes hos ældre, især ved høje doser. Der foreligger dog begrænset information om justering af dosis.

**Pædiatrisk population:**

***Amøbiasis***

35 til 50 mg/kg/dag intravenøst, fordelt på 3 doser, i 5 til 10 dage. Den maksimale dosis må ikke overskride 2400 mg/dag.

Ved hepatisk amøbiasis i abscesstadiet skal abscessen evakueres samtidig med metronidazolbehandling.

***Behandling af anaerobe infektioner***

* Børn i alderen > 8 uger til 12 år:

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

* Nyfødte og spædbørn i alderen < 8 uger:

15 mg pr. kg legemsvægt som en enkelt daglig dosis eller fordelt på 7,5 mg pr. kg legemsvægt hver 12. time.

* Hos nyfødte med en gestationsalder < 40 uger kan der forekomme akkumulering af metronidazol i løbet af den første leveuge. Koncentrationen af metronidazol i serum bør derfor overvåges efter et par dages behandling.

Behandlingsvarigheden er sædvanligvis 7 dage.

***Profylakse af postoperative infektioner forårsaget af anaerobe bakterier***

* Børn i alderen < 12 år:

20‑30 mg/kg legemsvægt som en enkeltdosis administreret 1‑2 timer før operation

* Nyfødte med en gestationsalder < 40 uger:

10 mg/kg legemsvægt som en enkeltdosis før operation

**Patienter med nedsat nyrefunktion**

De tilgængelige data for denne population er begrænsede. Disse data indikerer ikke, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos patienter i hæmodialyse skal den konventionelle dosis af metronidazol gives efter hæmodialyse på dialysedage, for at kompensere for elimineringen af metronidazol under proceduren.

Rutinemæssig dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyresvigt i intermitterende peritonealdialyse (IDP) eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD).

**Patienter med nedsat leverfunktion**

Da serumhalveringstiden er forlænget, og plasmaclearance er forsinket ved svært nedsat leverfunktion, skal patienter med svær leversygdom have lavere doser (se pkt. 5.2).

Hos patienter med hepatisk encefalopati skal den daglige dosis reduceres til en tredjedel og kan administreres én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Administration

Intravenøs anvendelse.

Indholdet af en flaske skal administreres langsomt intravenøst, dvs. maks. 100 ml over mindst 20 minutter, dog i reglen helst over én time.

Samtidigt ordinerede antibiotika skal administreres separat.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (herunder komplet blodtælling) tilrådes i tilfælde med brug af høje doser eller langvarig behandling, samt ved fortilfælde af bloddyskrasi, ved alvorlig infektion og i tilfælde af svært nedsat leverfunktion.

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

Metronidazol metaboliseres hovedsageligt via hepatisk oxidation. Der kan forekomme en betydelig forringelse af metronidazols clearance ved fremskreden leverinsufficiens. Der kan forekomme betydelig kumulation hos patienter med hepatisk encefalopati, og de deraf følgende høje plasmakoncentrationer af metronidazol kan bidrage til encefalopatiens symptomer. Metronidazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med hepatisk encefalopati (se pkt. 4.2).

På grund af risikoen for forværring bør metronidazol ligeledes kun anvendes til patienter med aktive eller kroniske alvorlige sygdomme i det perifere og centrale nervesystem, hvis de forventede fordele klart opvejer de potentielle risici.

Der er rapporteret om konvulsive anfald, myoklonus og perifer neuropati, sidstnævnte hovedsageligt karakteriseret ved følelsesløshed eller paræstesi af en ekstremitet hos patienter i behandling med metronidazol. Fremkomsten af unormale neurologiske tegn kræver omgående evaluering af forholdet mellem de fordele og risici, der er forbundet med fortsat behandling (se pkt. 4.8).

Hvis der opstår alvorlige overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk chok, se også pkt. 4.8), skal behandlingen med Metronidazole "Noridem" 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, straks seponeres, og der skal iværksættes akut behandling af kvalificerede sundhedspersoner.

Svær vedvarende diarré, der opstår under behandlingen eller i de efterfølgende uger, kan skyldes pseudomembranøs colitis (i de fleste tilfælde forårsaget af *Clostridioides difficile*), se pkt. 4.8. Denne intestinale sygdom, som fremskyndes af antibiotikabehandling, kan være livstruende og kræver øjeblikkelig og hensigtsmæssig behandling. Der må ikke gives antiperistaltiske lægemidler.

Varigheden af behandlingen med metronidazol eller lægemidler, der indeholder andre nitroimidazoler, må ikke overskride 10 dage. Kun i specifikke elektive tilfælde, og hvis det vurderes absolut nødvendigt, kan behandlingsperioden forlænges under relevant klinisk og laboratoriemæssig overvågning. Gentagen behandling skal begrænses i videst muligt omfang og kun til specifikke elektive tilfælde. Disse begrænsninger skal overholdes nøje, fordi muligheden for, at metronidazol udvikler mutagen aktivitet, ikke med sikkerhed kan udelukkes, og fordi der i dyreforsøg er konstateret en øget forekomst af visse tumorer.

Langvarig behandling med metronidazol kan være forbundet med knoglemarvsdepression, hvilket fører til en forringelse af hæmatopoiesen. Se pkt. 4.8 for symptomer. Blodcelletallet skal overvåges nøje under langvarig behandling.

Dette lægemiddel indeholder 310,58 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 15,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Interferens med laboratorieprøver*

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 absorbans ved den bølgelængde, hvor nikotinamid-adenindinukleotid (NADH) bestemmes. Forhøjede koncentrationer af leverenzymer kan derfor blive maskeret af metronidazol, når de måles med kontinuerlige flowmetoder baseret på et fald i reduceret NADH. Der er rapporteret om usædvanligt lave koncentrationer af leverenzymer, herunder nulværdier.

Patienterne skal orienteres om, at metronidazol kan gøre urinen mørkere.

*Hepatoksicitet hos patienter med Cockaynes syndrom*

Hos patienter med Cockaynes syndrom, er der rapporteret om tilfælde af alvorlig hepatotoksicitet/akut leversvigt i forbindelse med produkter, der indeholder metronidazol til systemisk brug, herunder tilfælde med dødelig udgang, med meget hurtig debut efter behandlingsstart. Metronidazol må ikke anvendes i denne population, medmindre det skønnes, at fordelene opvejer risikoen, og såfremt der ikke er anden behandling tilgængelig. Der skal foretages leverfunktionstest lige før behandlingsstart, under hele behandlingen og efter behandlingens afslutning, indtil leverfunktionen befinder sig i normalområdet, eller indtil baseline‑værdierne er nået. Hvis leverfunktionstestene viser markant forhøjede værdier under behandlingen, skal lægemidlet seponeres. Patienter med Cockaynes syndrom skal opfordres til straks at rapportere alle symptomer på potentiel leverskade til lægen og stoppe med at tage metronidazol (se pkt. 4.8).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Interaktion med andre lægemidler*

Amiodaron

Der er rapporteret om forlængelse af QT‑intervallet og torsade de pointes ved samtidig administration af metronidazol og amiodaron. Det kan være nødvendigt at overvåge QT‑intervallet på EKG’et, hvis amiodaron anvendes i kombination med metronidazol. Patienter, der behandles ambulant, skal opfordres til at søge læge, hvis de oplever symptomer, der kunne være tegn på torsade de pointes, såsom svimmelhed, hjertebanken eller synkope.

Barbiturater

Phenobarbital kan øge den hepatiske metabolisering af metronidazol, hvilket reducerer dets plasmahalveringstid til 3 timer.

Busulfan

Samtidig administration af metronidazol kan øge plasmakoncentrationen af busulfan signifikant. Mekanismen bag denne interaktion er ikke beskrevet. På grund af risikoen for alvorlig toksicitet og mortalitet i forbindelse med et forhøjet indhold af busulfan i plasma, skal anvendelse sammen med metronidazol undgås.

Carbamazepin

Metronidazol kan hæmme metaboliseringen af carbamazepin og øge plasmakoncentrationen som følge heraf.

Cimetidin

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

Kontraceptiva

Nogle antibiotika kan i særlige tilfælde nedsætte virkningen af orale kontraceptiva ved at interferere med den bakterielle hydrolyse af steroidkonjugater i tarmen og derved reducere genoptagelsen af ukonjugeret steroid. Derfor falder plasmaniveauet af det aktive steroid. Denne usædvanlige interaktion kan forekomme hos kvinder med en høj udskillelse af steroidkonjugater via galden. Der er rapporter om svigtende orale kontraceptiva i forbindelse med en række antibiotika, f.eks. ampicillin, amoxicillin, tetracykliner og også metronidazol.

Coumarinderivater

Samtidig behandling med metronidazol kan forstærke den antikoagulerende virkning af disse og øge risikoen for blødning som følge af nedsat hepatisk nedbrydning. Dosisjustering af antikoagulanten kan være nødvendig.

Ciclosporin

Ved samtidig behandling med ciclosporin og metronidazol er der risiko for en øget koncentration af ciclosporin i serum. Hyppig kontrol af cyclosporin og kreatinin er nødvendig.

Disulfiram

Samtidig administration af disulfiram kan forårsage konfusion eller endda psykotiske reaktioner. Kombination af de to præparater skal undgås.

Fluorouracil

Metronidazol hæmmer metaboliseringen af samtidigt administreret fluorouracil. Som følge heraf øges plasmakoncentrationen af fluorouracil.

Lithium

Der skal udvises forsigtighed, når metronidazol administreres samtidig med lithiumsalte, idet der er observeret en øget serumkoncentration af lithium under metronidazol­behandling. Litiumbehandlingen skal nedtrappes eller ophøre, før behandling med metronidazol indledes. Koncentrationen af lithium, kreatinin og elektrolytter i plasma skal kontrolleres hos patienter, der er i behandling med lithium, mens de får metronidazol.

Mycophenolatmofetil

Stoffer, der ændrer den gastrointestinale flora (f.eks. antibiotika), kan reducere den orale biotilgængelighed af mycophenolsyreprodukter. Tæt klinisk og laboratoriemæssig overvågning for tegn på nedsat immunosuppressiv virkning af mycophenolsyre anbefales under samtidig behandling med anti-infektiøse midler.

Phenytoin

Metronidazol hæmmer metaboliseringen af samtidig administreret phenytoin. Som følge heraf øges plasmakoncentrationen af phenytoin. Omvendt reduceres virkningen af metronidazol ved samtidig administration af phenytoin.

Tacrolimus

Samtidig administration af metronidazol kan øge koncentrationen af tacrolimus i blodet. Den formodede mekanisme er hæmning af leverens tacrolimusmetabolisme via CYP3A4. Indholdet af tacrolimus i blodet og nyrefunktionen skal kontrolleres hyppigt, og dosis skal justeres i overensstemmelse hermed, især efter opstart eller seponering af metronidazolbehandling hos patienter under stabil tacrolimusbehandling.

*Andre former for irritation*

Alkohol

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception hos mænd og kvinder

Se pkt. 4.5 ”Kontraceptiva”

Graviditet

Sikkerheden ved anvendelse af metronidazol under graviditet er ikke tilstrækkeligt dokumenteret. Særligt er rapporterne om anvendelse tidligt i graviditeten modstridende. Nogle studier antyder en øget forekomst af misdannelser. I dyreforsøg med metronidazol blev der ikke observeret teratogenicitet (se pkt. 5.3).

I første trimester bør Metronidazole "Noridem" 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, kun anvendes ved behandling af alvorlige livstruende infektioner, hvis der ikke findes et mere sikkert alternativ. I løbet af andet og tredje trimester kan Metronidazole "Noridem" 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, også anvendes til behandling af andre infektioner, hvis de forventede fordele klart opvejer eventuelle risici.

Amning

Metronidazol udskilles i modermælk og derfor skal amning ophøre under behandlingen. Også efter endt behandling med metronidazol bør amning ikke genoptages før efter 2‑3 dage på grund af metronidazols forlængede halveringstid.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer, at metronidazol, hvis det gives i høje doser, der ligger langt over den højeste anbefalede dosis til mennesker, kun har en potentiel negativ indvirkning på mandens forplantningsevne.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Selvom administrationsbetingelserne er uforenelige med at føre motorkøretøjer og betjene maskiner, skal patienterne advares om den potentielle risiko for svimmelhed, forvirring, hallucinationer, kramper eller synsforstyrrelser, og de rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i tilfælde af sådanne problemer.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er hovedsageligt forbundet med langvarig anvendelse eller høje doser. De hyppigst forekommende bivirkninger er kvalme, smagsforstyrrelser og risiko for neuropati ved langtidsbehandling.

I den nedenstående tabel anvendes følgende termer til beskrivelse af bivirkningshyppigheden:

- Meget almindelig (≥ 1/10)

- Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

- Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

- Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

- Meget sjælden (< 1/10 000)

- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **(MedDRA)** | **Almindelig**  **(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Sjælden**  **(≥ 1/10 000 til < 1/1 000)** | **Meget sjælden**  **(< 1/10 000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Superinfektioner med *Candida* (f.eks. genitale infektioner) | Pseudomembranøs colitis, som kan forekomme under eller efter behandling, og som manifesterer sig som svær vedvarende diarré. Se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om akut behandling. |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Granulocytopeni, agranulocytose, trombocytopeni og pancytopeni. Se pkt. 4.4 | Leukopeni, aplastisk anæmi |
| **Immunsystemet** |  | Alvorlige akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner: anafylaksi, op til anafylaktisk chok (se pkt. 4.4). |  | Milde til moderate overfølsomhedsreaktioner, f.eks. hudreaktioner (se ”Hud og subkutane væv” nedenfor)  Angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Anoreksi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Psykotiske lidelser, herunder konfusion, hallucinationer | Depression |
| **Nervesystemet** |  |  | Encefalopati, feber, hovedpine, syns- og bevægelsesforstyrrelser, ataksi, dysatri, vertigo, døsighed, svimmelhed, konvulsioner | * Somnolens eller insomni, myoklonus, anfald, perifer neuropati, der manifesterer sig som paræstesi, smerte, lodden fornemmelse og prikken i ekstremiteterne, aseptisk meningitis * Hvis der opstår anfald eller tegn på perifer neuropati eller encefalopati, skal den behandlende læge omgående underrettes. Se pkt. 4.4 |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser, f.eks. diplopi, myopi | Okulogyr krise,  optisk neuropati/neuritis (isolerede tilfælde) |
| **Hjerte** |  | EKG-forandringer, såsom flade T-takker |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  |  | Opkastning, kvalme, diarré, glossitis og stomatitis, sure opstød, epigastrisk tryk, metalsmag, lodden fornemmelse på tungen  Dysfagi (forårsaget af metronidazols centralnervøse virkninger) |
| **Lever og galdeveje** |  |  | * Unormale leverenzym- og bilirubinværdier * Hepatitis, ikterus, pankreatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Allergiske hudreaktioner, f.eks. pruritus, urticaria, Stevens‑Johnsons syndrom | Toksisk epidermal nekrolyse  Erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Artralgi, myalgi |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Mørkfarvet urin (på grund af en metronidazol-metabolit) |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  |  | Veneirritationer (herunder tromboflebitis) efter intravenøs infusion,  svækket tilstand, feber |

Der er rapporteret om tilfælde af alvorlig irreversibel hepatotoksicitet/akut leversvigt, herunder tilfælde med dødelig udgang, med meget hurtig debut efter behandlingsstart med metronidazol, hos patienter med Cockaynes syndrom (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn er den samme som hos voksne.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Ved tegn og symptomer på overdosering kan de uønskede virkninger, der er beskrevet i pkt. 4.8, forekomme. Der er rapporteret om selvmordsforsøg og utilsigtet overdosering ved enkeltdoser af metronidazol på op til 12 g.

Symptomerne var begrænset til opkastning, ataksi og let desorientering.

Behandling

Der er ingen specifik behandling eller antidot, der kan anvendes i tilfælde af alvorlig overdosering af metronidazol. Metronidazol kan om nødvendigt elimineres effektivt ved hjælp af hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk brug, imidazolderivater, ATC-kode: J01XD01

**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, fra metronidazol via den mikrobielle pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktase, med oxidation af ferredoxin og flavodoxin. Nitrosoradikaler danner addukter med basepar i DNA og fører dermed til brud på DNA‑kæden og efterfølgende celledød.

**Forhold mellem farmakokinetik/farmakodynamik**

Virkningen af metronidazol er koncentrationsafhængig. Virkningen af metronidazol afhænger primært af kvotienten mellem den maksimale serumkoncentration (cmax) og den mindste hæmmende koncentration (”minimum inhibitory concentration”, MIC), der er relevant for den pågældende mikroorganisme.

**Breakpoints**

Til testning af metronidazol anvendes sædvanlige fortyndingsserier. Den følgende mindste hæmmende koncentration er blevet fastlagt for at skelne mellem følsomme og resistente mikroorganismer:

Breakpoints ifølge EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, version 13.1, juni 2023), der adskiller modtagelige (S) organismer fra resistente (R) organismer, er som følger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Organisme | Følsom | Resistent |
| *Bacteroides spp.* | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Prevotella spp.* | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Fusobacterium necrophorum* | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Clostridium perfringens* | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Clostridioides difficile1* | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| *Helicobacter pylori* | ≤ 8 mg/l | > 8 mg/l |

1  Breakpoints er baseret på epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF’er), som skelner mellem wild-type-isolater og isolater med nedsat følsomhed.

*Liste over følsomme og resistente organismer.*

|  |
| --- |
| **Alment følsomme arter** |
| ***Anaerobe*** |
| *Clostridioides difficile*° |
| *Clostridium perfringens*°∆ |
| *Fusobacterium* spp.° |
| *Peptoniphilus* spp.° |
| *Peptostreptococcus* spp.° |
| *Porphyromonas* spp.° |
| *Prevotella* spp. |
| *Veillonella* spp.° |
| *Bacteroides fragilis* |
| ***Andre mikroorganismer*** |
| *Entamoeba histolytica*° |
| *Gardnerella vaginalis*° |
| *Giardia lamblia*° |
| *Trichomonas vaginalis*° |

|  |
| --- |
| ***Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem*** |
| ***Gramnegative aerobe*** |
| *Helicobacter pylori* |
| ***Anaerobe*** |

|  |
| --- |
| ***Inhærente, resistente organismer*** |
| *Alle obligate aerobe* |
| ***Grampositive mikroorganismer*** |
| *Enterococcus spp.* |
| *Staphylococcus spp.* |
| *Streptococcus spp.* |
| ***Gramnegative mikroorganismer*** |
| *Enterobacteriaceae* |
| *Haemophilus spp.* |

**°**  På tidspunktet for offentliggørelsen af disse tabeller forelå der ingen opdaterede data. I primærlitteraturen, standardreferencebøger og behandlingsanbefalinger antages det, at de respektive stammer er følsomme.

Δ  Må kun anvendes hos patienter med penicillinallergi

**Resistensensmekanismer over for metronidazol**

Mekanismerne bag metronidazolresistens er stadig kun delvist afklaret. Bacteroides-stammer, der er resistente over for metronidazol, har gener, som koder for nitroimidazolreduktaser, hvorved nitroimidazoler omdannes til aminoimidazoler. Derved hæmmes dannelsen af de antibakterielt virkende nitrosoradikaler.

Der er fuld krydsresistens mellem metronidazol og de andre nitroimidazolderivater (tinidazol, ornidazol, nimorazol). Prævalensen af erhvervet resistens hos de enkelte arter kan variere afhængigt af region og tid. Derfor skal der, især for at kunne behandle alvorlige infektioner hensigtsmæssigt, være specifikke oplysninger om lokale resistensforhold til rådighed. I tilfælde af tvivl om metronidasols virkning på grund af lokale resistensforhold skal der søges ekspertrådgivning. Særligt ved alvorlige infektioner eller behandlingsvigt er det nødvendigt med en mikrobiologisk diagnose, herunder bestemmelse af mikroorganismens art og dens følsomhed over for metronidazol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Metronidazol absorberes let fra mave-tarm-kanalen, og den orale biotilgængelighed er > 90 %. Følgelig vil den samme mg‑dosis resultere i en lignende eksponering (AUC), når der skiftes mellem intravenøs og oral dosering.

Idet Metronidazole "Noridem" 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, administreres via intravenøs infusion, er biotilgængeligheden 100 %.

Fordeling

* Intravenøs injektion af 500 mg metronidazol resulterer, efter en enkelt infusion, i et gennemsnitligt peak på 18 mcg pr. ml ved slutningen af 20 minutters infusion.
* Gentagen administration hver 8. time resulterer i et identisk gennemsnitligt peak.
* Administration hver 12. time resulterer i et gennemsnitligt peak på 13 mcg pr. ml.
* Halveringstiden i plasma er 8 til 10 timer.
* Plasmaproteinbindingen er lav: mindre end 10 procent.
* Diffusionen er hurtig og omfattende i: lunger, nyrer, lever, hud, galde, CSF, spyt, sædvæske, vaginalsekret.

Metronidazol passerer placentabarrieren og udskilles i modermælk.

Biotransformation

Metronidazol danner to ikke‑konjugerede metabolitter, som udviser antibakteriel aktivitet (10 til 30 procent).

Metronidazol metaboliseres i leveren via sidekædeoxidation og glucuroniddannelse. Dets metabolitter omfatter et syreoxidationsprodukt, et hydroxyderivat og glucuronid. Den største metabolit i serum er den hydroxylerede metabolit, og den største metabolit i urinen er syremetabolitten. Metaboliseringen foregår overvejende via mikrosomale cytokrom P450-oxidaser i leveren.

Elimination

Omkring 80 % af stoffet udskilles i urinen, hvoraf mindre end 10 % er i form af det uomdannede stof. Små mængder udskilles via leveren. Eliminationshalveringstiden er 8 (6‑10) timer.

***Karakteristika hos særlige patientgrupper:***

Nedsat nyrefunktion forsinker kun udskillelsen i ubetydelig grad. Eliminationshalveringstiden for metronidazol forbliver uændret ved nyresvigt. Hos sådanne patienter vil metabolitterne af metronidazol imidlertid tilbageblive. Den kliniske relevans af dette er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Ved alvorlig leversygdom forventes forsinket plasmaclearance og forlænget halveringstid i serum (op til 30 timer).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

***Toksicitet efter gentagne doser***

I et 12 måneders studie blev der observeret ataksi og tremor hos hunde efter gentagen administration, og en dosisafhængig stigning i hepatocellulær degeneration hos aber.

***Mutagent og tumorfremkaldende potentiale***

Metronidazol var mutagent i bakterier efter nitroreduktion. Det var dog ikke mutagent i pattedyrceller *in vitro* og *in vivo*. Der blev heller ikke observeret DNA‑skader i lymfocytterne hos patienter, der blev behandlet med metronidazol.

Der er dokumentation, der antyder på, at metronidazol er tumorfremkaldende hos mus og rotter. Der var en stigning i forekomsten af lungetumorer hos mus (efter oral administration af 3,1 gange den maksimale anbefalede dosis af metronidazol til mennesker på 1500 mg/dag), men dette synes ikke at skyldes en genotoksisk mekanisme, da der ikke blev set ændringer i mutationsraten i de forskellige organer hos transgene mus efter høje doser af metronidazol.

***Reproduktionstoksicitet***

Der blev ikke observeret teratogenicitet eller embryotoksicitet hos rotter eller kaniner.

Efter gentagen administration hos rotter over 26‑80 uger blev der observeret testikel- og prostatadystrofi ved høje doser (14,2 til 28,5 gange den maksimale anbefalede dosis af metronidazol til mennesker på 1500 mg/dag).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumphosphatdodeca-hydrat

Citronsyremonohydrat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Efter første åbning skal lægemidlet anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortyndelse er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml blow-fill-seal polypropylenflaske, der er forseglet med en støbt plasthætte med gummipakning og trækring eller med en plasthætte med indstøbte elastomerer (to porte).

Pakningsstørrelser på 10, 20 eller 24 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Bortskaf al ikke anvendt opløsning. Må ikke anvendes, hvis beholderen er utæt, eller opløsningen er uklar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

Nicosia 1065

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71884

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-