

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FLAGYL Comp emätinpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 emätinpuikko sisältää 500 mg metronidatsolia ja 100 000 IU nystatiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko
Kellertävä puikko

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trikomonas-hiiva-sekainfektiot silloin kun molemmat taudinaiheuttajat on todettu infektion aiheuttajiksi laboratoriotutkimuksilla.

Bakteriellin vaginooisin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Trikomonas-hiiva-sekainfektio

Parhaaseen mahdolliseen hoitotulokseen päästään tablettien ja emätinpuikkojen yhdistelmähoidolla:

Tabletit suun kautta:

400 mg x 2, 7 päivän ajan tai kerta-annos 2 g (5 Flagyl 400 mg tablettia).

Emätinpuikot emättimeen:

1 Flagyl Comp -emätinpuikko iltaisin 10 vuorokautta.

Reinfektion välttämiseksi suositellaan miehen samanaikaista hoitoa: Flagyl 400 mg tabletti aamuin illoin 5 vuorokautta tai 5 Flagyl 400 mg tablettia (2 g) kerta-annoksena.

Bakteriellin vaginooisi

Emätinpuikko iltaisin emättimeen 7 vuorokautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys metronidatsolille, muille imidatsolijohdoksille, nystatiinille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Samanaikaista käyttöä suun kautta otettavan metronidatsolivalmisteen kanssa on vältettävä potilailla, joilla on ollut veritauti, kilpirauhasen vajaatoiminta tai lisämunuaisten vajaatoiminta, ellei hoitava lääkäri katso hyötyjen olevan haittoja suuremmat potilaalle. Metronidatsolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen vaikea ääreis- tai keskushermoston sairaus neurologisten oireiden pahenemisriskin vuoksi.

Potilaita pitää neuvoa pidättäytymään alkoholin käytöstä metronidatsolihoiton aikana ja vähintään

yhtenä päivänä sen jälkeen disulfiraaminkaltaisen (antabus) reaktion vuoksi.

Systeemiseen käyttöön tarkoitettuihin metronidatsolia sisältäviin valmisteisiin liittyen on Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla raportoitu vakavasta hepatotoksisuudesta/akuutista maksan vajaatoiminnasta, myös kuolemaan johtaneista tapauksista. Nämä vaikutukset ovat alkaneet hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen. Ennen metronidatsolihoitoa Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarviointi, ja metronidatsolin käyttö on aloitettava ainoastaan siinä tapauksessa, että muita hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä. Maksan toiminta on testattava juuri ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava koko hoidon ajan sekä hoidon jälkeen, kunnes maksan toiminta on normaalitasolla tai palautunut lähtötasolleen. Jos maksa-arvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaantuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö.

Jos nystatiinin käytön yhteydessä ilmenee paikallista ärsytystä tai herkistymistä, suositellaan hoidon lopettamista.

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita tai merkkejä ilmenee, Flagyl Comp -valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Varotoimet

Koska tiedot mutageenisuusriskistä ihmiselle ovat riittämättömät (ks. kohta 5.3), Flagyl Comp -valmisteen pitkäaikaista käyttöä pitäisi harkita tarkkaan.

Jos metronidatsolia on käytettävä pakottavista syistä ohjeenmukaista pitempään, suositellaan säännöllisiä verikokeita, erityisesti valkosoluarvon määrittämistä, ja potilaan seuraamista haittavaikutusten kuten ääreis- tai keskushermoston neuropatian varalta (esim. parestesiat, ataksia, huimaus, kouristuskohtaukset).

Flagyl Comp -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta silloin kun potilaalla on maksaperäinen enkefalopatia.

Potilaalle pitää kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (metronidatsolin metaboliitti). Flagyl Comp -emätinpuikkojen käyttö samanaikaisesti kondomin tai pessaarin kanssa voi lisätä lateksin rikkoutumisvaaraa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Disulfiraami: psykoosireaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät metronidatsolia ja disulfiraamia samanaikaisesti.

Alkoholi: alkoholia ja alkoholia sisältäviä lääkkeitä ei pidä käyttää metronidatsolihoidon aikana eikä sen päätyttyä ainakaan yhteen päivään disulfiraaminkaltaisen vaikutuksen (antabusvaikutus) vuoksi (punoitus, oksentelu, takykardia).

Oraalinen antikoagulanttihoito (varfariinityyppinen): antikoagulanttivaikutuksen korostuminen ja verenvuotoriskin lisääntyminen maksassa tapahtuvan hajoamisen vähenemisen vuoksi. Samanaikaisen käytön aikana protrombiiniaikaa on seurattava tiheämmin ja antikoagulanttiannosta muutettava tarvittaessa metronidatsolihoidon aikana.

Litium: Litiumin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua metronidatsolin vaikutuksesta. Plasman litiumia, kreatiniinia ja elektrolyyttejä on seurattava, kun litiumhoitoa saaville potilaille annetaan metronidatsolia.

Siklosporiini: siklosporiinin pitoisuus seerumissa saattaa suurentua. Seerumin siklosporiinia ja seerumin kreatiniinia on seurattava tarkasti, kun niitä on annettava samaan aikaan.

Fenytoiini tai fenobarbitaali: metronidatsolin eliminaation lisääntyminen pienentää pitoisuutta plasmassa.

5-fluorourasiili: 5-fluorourasiilin puhdistuma vähenee, jolloin 5-fluorourasiilin toksisuus lisääntyy.

Busulfaani: metronidatsoli saattaa nostaa busulfaanin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakavaan busulfaanin toksisuuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska metronidatsoli läpäisee istukan eikä sen vaikutusta ihmisen sikiön kehitykseen tiedetä, käyttöä raskauden aikana on tarkoin harkittava. Vaikka metronidatsoli ei ole osoittautunut teratogeeniseksi eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa tutkimuksissa, sitä ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Koska metronidatsoli erittyy rintamaitoon, sitä ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta sekavuustilasta, huimauksesta, hallusinaatioista, kouristuksista ja silmäoireista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, hänen pitää välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Flagyl Comp -emätinpuikot ovat olleet hyvin siedettyjä. Joskus harvoin voi esiintyä paikallisoireita, kirvelyä, kutinaa ja vaginaeritteen määrän lisääntymistä.

Yleisimpiä metronidatsolin haittavaikutuksia ovat diffuusit suolistovaivat (n. 5–10 %). Korkeat annokset ja pitkäaikaishoito lisäävät haittavaikutusriskiä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi, neutropenia, trombositopenia	
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen sokki	Angioedeema Nystatiinin aiheuttama paikallinen ärsytys ja herkistyminen, yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt			Psykoottisia häiriöitä mukaan lukien sekavuus, hallusinaatiot, masentuneisuus
Hermosto		Enkefalopatia (esim. sekavuus) ja subakuutti serebraalinen syndrooma (esim. ataksia, dysartria, kävelyn huononeminen, nystagmus ja vapina), joka saattaa poistua, kun	Perifeerinen sensorinen neuropatia, päänsärky, kouristukset, huimaus. Aseptinen meningiitti.

		lääkkeen käyttö lopetetaan.	
Silmät			Ohimenevät näköhäiriöt kuten diplopia, myopia, näön hämärtyminen, näön heikentyminen, muutoksia värinäössä Näköhermon sairaus / tulehdus.
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon heikkeneminen/ kuulon menetys (myös sensorineuraalinen), tinnitus
Ruoansulatuselimistö	Haimatulehdus (korjaantuva)		Epigastriumien kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun limakalvojen tulehdus, makuhäiriöt, ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi		Maksaentsyymien (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi) lisääntyminen, kolestaattinen tai sekamuotoinen hepatiitti ja hepatosellulaarinen maksavaurio, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta	Maksansiirron vaatineita maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu ilmenneen potilaille, joita hoidettiin metronidatsolilla ja samanaikaisesti muilla antibiooteilla.
Iho ja ihonalainen kudος		Märkärakkulaisten iho-oireiden puhkeaminen	Ihottuma, kutina, kuumotus, urtikaria, lääkeihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Sukupuolielimet ja rinnat			Polttelun tunne emättimessä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flagyl Comp -emätinpuikkojen yliannostusta ei ole määritetty eikä raportteja yliannostuksesta ole tehty. Koska metronidatsoli imeytyy vähäisessä määrin emättimestä elimistöön eikä nystatiiniin

imeytymistä tapahdu on ilmeistä, että yliannostusoireet ilmenevät paikallisoireina, eivät todennäköisesti yleisoireina. Hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit, imidatsolijohdokset
ATC-koodi: G01AF01

Metronidatsoli

Metronidatsolin antibakteerikirjo kattaa suuren osan obligatorisia anaerobisia bakteereja kuten useat Bacteroides-lajit, Prevotella-kannat, fusobakteerit, useimmat muut gram-negatiiviset anaerobit, gram-negatiiviset kokit (peptostreptokokit, peptokokit) ja klostridiat. Metronidatsolin MIC-arvot mainituilla bakteereilla ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Myös Mobiluncus-lajit, erikoisesti *M. mulieris*, ovat metronidatsoliherkkiä. Metronidatsolin hydroksimetaboliitin antibakteerikirjo on samankaltainen kuin itse metronidatsolin. Mikroaerofiiliset (kuten monet streptokokit sekä aktinomykeksit), fakultatiiviset anaerobiset bakteerit sekä aerobit ovat resistenttejä.

Poikkeuksen muodostavat *Gardnerella vaginalis* ja *Helicobacter pylori*, jotka ovat herkkiä sekä metronidatsolille että sen hydroksimetaboliitille.

Metronidatsolille herkkiä mikro-organismiryhmiä ovat monet alkueläimet kuten *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* ja *Entamoeba histolytica*.

Metronidatsoli on sille herkille mikro-organismeille biosidinen. Sen anaerobisidisen vaikutuksen on ajateltu johtuvan siitä, että anaerobit mikro-organismit pelkistävät intrasellulaarisesti metronidatsolissa olevan nitroryhmän. Pelkistynyt lääke vaikuttaa vahingoittavasti mikrobin DNA:han. Selektiivisen anaerobeihin kohdistuvan toksisuuden perusta on redox-potentiaalissa, jota vaaditaan nitroryhmän pelkistämiseen (-430 - -460 mV). Alhaisin redox-potentiaali, jonka aerobit pystyvät saavuttamaan on n. -350 mV, sen vuoksi metronidatsoli ei tehoa niihin. Mikroaerofiilit, kuten *Helicobacter pylori*, pystyy saavuttamaan alle -430 mV -redox-potentiaalin ja on tästä syystä metronidatsoliherkkä.

Anaerobisten bakteerien metronidatsoliresistenssi on harvinaista, joskin esim. resistenttejä *Bacteroides fragilis*-kantoja on satunnaisesti kuvattu. Metronidatsolille resistenttejä *Helicobacter pylori*-kantoja on esiintynyt *B. fragilis*-resistenssiä huomattavasti useammin, erikoisesti enemmän naisilla kuin miehillä. Resistenssimekanisiksi on esitetty mainittujen kantojen kyvyttömyyttä kehittää riittävä redox-potentiaali metronidatsolin pelkistämiseksi. Esitettyä resistenssimekanismia tukevat havainnot, joissa resistentit kannat on saatu koeolosuhteissa jälleen metronidatsolille herkiksi pitämällä niitä muutamia tunteja anaerobisissa olosuhteissa.

Myös metronidatsolille resistenttejä trikomonas-kantoja on kuvattu.

Nystatiini

Nystatiinin vaikutus eukaryoottisissa sienisoluisissa perustuu siihen, että se reagoi solukalvossa olevien sterolien (kolesteroli) kanssa ja destabiloi membraanin. Yleensä nystatiinilla ei ole vaikutusta prokaryoottisiin soluihin, koska sterolit puuttuvat näiden solumembraanista. Kuitenkin mykoplasmat, joilta puuttuu peptidoglykaani, vaativat steroleja kasvaakseen. Viime mainitut inkorporoituvat bakteerin membraaneihin ja stabiloivat niitä. Polyeeniantibiootit (kuten nystatiini) pystyvät ehkäisemään myös mykoplasmojen kasvua. Nystatiiniresistenssiä ei ole kuvattu.

5.2 Farmakokineetiikka

Emätinpuikkoja käytettäessä metronidatsoli imeytyy vaginasta hitaasti, huippupitoisuudet saavutetaan 8–24 tunnissa. Terveillä vapaaehtoisilla 500 mg:n kerta-annos intravaginaalisesti sai aikaan keskim. vain 1,63 mikrog/ml huippupitoisuuden plasmassa (20 % oraalisen annoksen aiheuttamasta huippupitoisuudesta). Virtsaan erittyneestä metronidatsoli-annoksesta suurin osa on ollut hydroksimetaboliittia. Metronidatsolia 0,75 % sisältävän geelin farmakokineetiikka on myös tutkittu. Geeliä applikoitiin kerta-annoksena 5 g (37,5 mg metronidatsolia). Huippupitoisuudet seerumissa olivat keskim. 237 ng/mg, joka on n. 2 % oraalisesti annetun 500 mg:n aikaansaamista huippupitoisuuksista. On mahdollista, että bakteriellin vaginoozin hoidossa metronidatsolin imeytyminen on vielä vähäisempää, koska lisääntynyt metronidatsoliherkkien bakteerien määrä hajottaa enemmän lääkettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metronidatsolin on todettu olevan karsinogeeninen hiirillä ja rotilla. Kuitenkin tulokset vastaavista tutkimuksista hamstereilla ovat olleet negatiivisia eivätkä epidemiologiset tutkimukset ihmisillä ole osoittaneet lisääntynyttä karsinogeenista riskiä. Metronidatsoli on osoitettu mutageeniseksi bakteereissa in vitro. Tutkimukset, jotka tehtiin mammaalisoluilla in vitro samoin kuin jyräjöillä ja ihmisillä in vivo eivät antaneet riittäviä todisteita metronidatsolin mutageenisestä vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisestä vaikutuksesta. Näistä syistä Flagyl Comp -valmisteen käyttöä pitää tarkkaan harkita, silloin kun hoitajakso on pitkä (ks. kohta 4.4). Nystatiinin prekliinisestä turvallisuudesta ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkaus on muovinen repäisy pakkaus pahvikotelossa.
Pakkauksessa on 10 emätinpuikkoa + 10 kertakäyttökäsinettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6775

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.4.1974

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2018