

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FLAGYL 500 mg emätinpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 emätinpuikko sisältää 500 mg metronidatsolia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko
Valkoinen tai kellertävä puikko

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trikomonasinfektiot.
Bakteriellin vaginooisin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Trikomonasinfektio

Parhaaseen mahdolliseen hoitotulokseen päästään emätinpuikkojen ja tablettien 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 500 mg 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 vaginooosi

Emätinpuikko iltaisin emättimeen 7 vuorokautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Metronidatsolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen vaikea ääreis- tai keskushermoston sairaus neurologisten oireiden pahenemisriskin vuoksi.

Potilaita pitää neuvota pidättäytymään alkoholin käytöstä metronidatsolihoiton aikana ja vähintään yhtenä päivänä sen jälkeen disulfiraaminkaltaisen (antabus) reaktion vuoksi.

Maksatoksisuus potilailla, joilla on Cockaynen oireyhtymä:

Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu vaikeita maksatoksisuus/akuutteja maksan vajaatoiminta -tapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan hyvin nopeasti systeemisen metronidatsolilääkityksen aloittamisen jälkeen. Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille

metronidatsolihoitoa ei tule käyttää ellei potilaalle koitua hyöty ole riskiä suurempi ja mikäli 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 lähtötasolle. Jos maksa-arvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava. Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö (ks. kohta 4.8).

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (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-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

Metronidatsoli saattaa aiheuttaa häiriöitä tietyntyyppisissä verestä tehtävissä määrityksissä (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], laktaattidehydrogenaasi [LDH], triglyseridit, glukoosi), mikä saattaa johtaa vääriin negatiivisiin tai poikkeavan mataliin tuloksiin. Nämä analyysit perustuvat ultraviolettisäteilyn absorbanssin vähenemiseen, joka johtuu nikotiinihappoamidadieniidinukleotidin pelkistyneen muodon (NADH) hapettumisesta nikotiinihappoamidadieniidinukleotidiksi (NAD). Häiriövaikutus johtuu siitä, että kun pH on 7, NADH:n ja metronidatsolin absorptiohuiput ovat lähellä toisiaan (NADH:n 340 nm ja metronidatsolin 322 nm).

Varotoimet:

Koska tiedot mutageenisuusriskistä ihmiselle ovat riittämättömät (ks. kohta 5.3), Flagyl-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, kiertohuimaus, kouristuskohtaukset).

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

Potilaalle pitää kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (metronidatsolin metaboliitti).

Flagyl-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 on käytettävä varoen metronidatsolihoitoajan aikana ja ainakin yhden päivän ajan sen päätyttyä 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 muutetaan metronidatsolihoitoajan aikana.

Litium: Litiumin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua metronidatsolin vaikutuksesta. Plasman litiumia, kreatiniinia ja elektrolyyttejä on seurattava silloin 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.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet: QT-ajan pidentymistä on raportoitu erityisesti silloin, kun metronidatsolia on annettu samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Vaikkakaan metronidatsoli ei ole osoittautunut teratogeeniseksi eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa tutkimuksissa, sitä ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen eikä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta sekavuustilasta, huimauksesta, kiertohuimauksesta, 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-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	Tunte maton
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen sokki	Angioedeema
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 lääkkeen käyttö lopetetaan.	Perifeerinen sensorinen neuropatia, päänsärky, kouristukset, huimaus. Aseptinen meningiitti, kierto huimaus.
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
Sydän			QT-ajan pidentymistä on raportoitu erityisesti silloin, kun metronidatsolia on annettu samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa.
Ruoansulatuselimistö	Haimatulehdus (korjaantuva)		Epigastriumin 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 kudos		Märkärakkulaisten iho-oireiden puhkeaminen	Ihottuma, kutina, kuumotus, urtikaria, lääkeihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen

			epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kuume

Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu vaikeita pysyviä maksatoksisuustapauksia sekä akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan hyvin nopeasti systeemisen metronidatsolilääkityksen aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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-emätinpuikkojen yliannostusta ei ole määritetty eikä raporteja yliannostuksesta ole tehty. Koska metronidatsoli imeytyy vähäisessä määrin emättimestä elimistöön, 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

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. Resistenssimekanisminä 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.

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 vaginosisin 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 osoittaneet lisääntynyttä karsinogeenista riskiä. Metronidatsoli on osoitettu mutageeniseksi bakteereissa *in vitro*. Tutkimukset, jotka tehtiin mammaalisoluilla *in vitro* samoin kuin jyrsijöillä ja ihmisillä *in vivo* eivät antaneet riittäviä todisteita metronidatsolin mutageenisesta vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisesta vaikutuksesta. Näistä syistä Flagyl-valmisteen käyttöä pitää harkita tarkkaan, silloin kun hoitojakso on pitkä (ks. kohta 4.4).

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 pakkaus koko

Pakkaus on muovinen repäisy pakkaus pahvikotelossa.

Pakkauksessa on 10 emätinpuikkoa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6600

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.7.1973
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FLAGYL 500 mg vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett vagitorium innehåller 500 mg metronidazol.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium
Vitt eller gulaktigt

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trikomonasinfektioner.
Behandling av bakteriell vaginos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Trikomonasinfektion

Bästa möjliga behandlingsresultat uppnås genom en kombinationsbehandling med vagitorier och tablett:

Tabletter via munnen:

400 mg x 2 under 7 dagar eller engångsdos 2 g (5 Flagyl 400 mg tablett).

Vagitorier i slidan:

1 Flagyl 500 mg vagitorium varje kväll under 10 dagar.

För att undvika reinfektion rekommenderas att den manliga partnern behandlas samtidigt: Flagyl 400 mg tablett morgon och kväll under 5 dagar eller 5 Flagyl 400 mg tablett (2 g) som engångsdos.

Bakteriell vaginos

Vagitorium i slidan varje kväll under 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot imidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

Metronidazol ska användas med försiktighet för patienter med aktiv eller kronisk svår sjukdom i perifera eller centrala nervsystemet på grund av risken för förvärring av neurologiska symtom. Patienter ska rådas att avstå från alkohol under metronidazolbehandlingen och minst under en dag efter en disulfiramreaktion (antabusreaktion).

Hepatotoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom

Fall av allvarlig hepatotoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång, har rapporterats med

produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning hos patienter med Cockaynes syndrom. Dessa biverkningar har uppstått mycket snabbt efter insatt behandling. För patienter med Cockaynes syndrom ska behandling med metronidazol inte användas om inte nyttan uppväger den ökade risken och om det inte finns några andra alternativ. Leverfunktionen ska undersökas strax före behandlingsstarten och följas upp under hela behandlingen och efter behandlingen, tills levervärdena ligger inom normalintervallet eller har återgått till utgångsvärdena. Om levervärdena ökar betydligt under behandlingen ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska informeras om att omedelbart kontakta läkare om de får symtom som kan tyda på leverskada och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med metronidazol (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos uppträder, ska behandlingen med Flagyl omedelbart avslutas.

Effekter på laboratorieprov:

Metronidazol kan påverka vissa bestämningar som görs genom blodprov (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], laktatdehydrogenas [LDH], triglycerider, glukos), vilket kan leda till ett falskt negativt eller ett onormalt lågt resultat. Dessa analyser baseras på en minskning av ultraviolett absorptions, vilket händer när den reducerade formen av nikotinamidadenindinukleotid (NADH) oxideras till nikotinamidadenindinukleotid (NAD). Effekten beror på likheten av absorptionstopparna för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) då pH är 7.

Försiktighet:

Eftersom det inte finns tillräckliga data om mutagenicitetsrisken hos människa (se avsnitt 5.3) bör långvarig användning av Flagyl övervägas noga.

Om metronidazol av tvingande skäl måste användas under en längre tid än rekommenderat, rekommenderas regelbundna blodprov, särskilt bestämning av leukocytvärden, och att patienten följs upp med avseende på biverkningar, såsom neuropati i perifera eller centrala nervsystemet (t.ex. parestesier, ataxi, yrsel, rotatorisk yrsel, krampanfall).

Flagyl ska användas med försiktighet för patienter med hepatisk encefalopati.

Patienten ska informeras om att metronidazol kan mörkfärga urin (metabolit av metronidazol).

Samtidig användning av Flagyl vagitorier och kondom eller pessar kan öka risken för att latexen försvagas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Alkohol: alkohol och läkemedel som innehåller alkohol ska användas med försiktighet under metronidazolbehandlingen och minst ett dygn efter avslutad behandling på grund av disulfiramreaktion (antabusreaktion) (rodnad, kräkningar, takykardi).

Orala antikoagulantia (warfarintyp): potentiell antikoagulerande effekt och ökad blödningsrisk på grund av nedsatt nedbrytning i levern. Under samtidig användning ska protrombintiden följas upp oftare och antikoagulantidosen ska justeras under metronidazolbehandlingen.

Litium: behandling med metronidazol kan leda till ökade litiumnivåer i plasma. Litium-, kreatinin- och elektrolytnivåerna i plasma ska följas upp när metronidazol ges till patienter som får litiumbehandling.

Ciklosporin: ciklosporinnivåer i serum kan öka. Ciklosporin- och kreatininnivåer i serum ska följas upp noggrant när dessa måste användas samtidigt.

Fenytoin eller fenobarbital: ökad eliminering av metronidazol minskar plasmanivån.

5-fluoruracil: clearance av 5-fluoruracil minskar, vilket ökar toxiciteten av 5-fluoruracil.

Busulfan: metronidazol kan öka busulfannivån i plasma, vilket kan leda till allvarlig toxicitet av busulfan.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet: QT-förlängning har rapporterats, särskilt vid administrering av metronidazol tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Även om metronidazol inte har visat sig vara teratogent i studier på djur och människa, ska det inte användas under graviditetens första trimester eller under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska varnas för risken för förvirring, yrsel, rotatorisk yrsel, hallucinationer, kramper och ögonsymtom (se avsnitt 4.8). Om dessa symtom uppträder ska patienter undvika att köra bil eller använda maskiner som kräver noggrannhet.

4.8 Biverkningar

Flagyl-vagitorier har tolererats väl. I sällsynta fall kan lokala symtom, sveda, klåda och ökad vaginal flytning förekomma.

Vanligaste biverkningar av metronidazol är diffusa tarmbesvär (ca 5–10 %). Höga doser och långvarig behandling ökar risken för biverkningar.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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).

	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni	
Immunsystemet		Anafylaktisk chock	Angioödem
Psykiska störningar			Psykiska störningar, inklusive konfusion, hallucinationer, depression
Centrala och perifera nervsystemet		Encefalopati (t.ex. förvirring) och subakut cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, nedsatt gångförmåga, nystagmus, tremor), som kan försvinna när läkemedlet sätts ut.	Perifer sensorisk neuropati, huvudvärk, krampanfall, yrsel. Aseptisk meningit, rotatorisk yrsel.
Ögon			Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, nedsatt syn, förändringar i färgseende. Synnervssjukdom/-inflammation.
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning/hörsel förlust (inklusive sensorineural), tinnitus
Hjärtat			QT-förlängning har rapporterats, särskilt vid administrering av metronidazol tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.
Magtarmkanalen	Pankreatit (reversibel)		Epigastralgi, illamående, kräkningar, diarré, oral mukositis, smakförändringar, aptitlöshet
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfat), kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland med gulsot	Fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol i kombination med andra antibiotika.
Hud och subkutan vävnad		Pustulösa hudsymtom	Hudutslag, klåda, vallningar, urtikaria, läkemedelsutslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Feber

Fall av irreversibel allvarlig hepatotoxitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter insatt behandling, har rapporterats produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning hos patienter med Cockaynes syndrome (se avsnitt 4.4).

Rapportering av 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av Flagyl vagitorier har inte fastställts och det finns inga rapporter om överdosering. Eftersom enbart en liten mängd metronidazol absorberas genom slidan in i blodomloppet, är det uppenbart att överdoseringssymtomen förekommer som lokala symtom, sannolikt inte som allmänsymtom. Behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamik

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva och antiseptiska medel för gynekologiskt bruk, imidazolderivat
ATC-kod: G01AF01

Det antibakteriella spektrumet för metronidazol omfattar en stor del obligatoriska anaeroba bakterier, såsom flera *Bacteroides*-arter, *Prevotella*-stammar, fusobakterier, de flesta andra gramnegativa anaeroba, gramnegativa kocker (peptostreptokocker, peptokocker) och klostridier. MIC-värdena för metronidazol hos de nämnda bakterierna är vanligen mindre än 1 mikrogram/ml. Även *Mobiluncus*-arterna, särskilt *M. mulieris* är känsliga för metronidazol. Det antibakteriella spektrumet för metronidazols hydroximetabolit liknar det för själva metronidazol. Mikroaerofila (liksom många streptokocker och aktinomyceter), fakultativa anaeroba bakterier samt aeroba är resistent.

Undantag utgörs av *Gardnerella vaginalis* och *Helicobacter pylori* som är känsliga för både metronidazol och dess hydroximetabolit.

Mikroorganismgrupper som är känsliga för metronidazol är många urdjur såsom *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* och *Entamoeba histolytica*.

Metronidazol är biocid för mikroorganismer som är känsliga för metronidazol. Dess anaerobicida effekt har ansetts bero på att nitrogruppen i metronidazol intracellulärt reduceras av anaeroba mikroorganismer. Det reducerade läkemedlet har en skadlig effekt på mikrobens DNA. Grunden för selektiv toxicitet som riktas på anaeroba ligger i redox-potentialen som krävs för reduktion av nitrogruppen (-430 – -460 mV). Den lägsta redox-potentialen som aroberna kan uppnå är cirka -350 mV och därför har metronidazol ingen effekt på dem. Mikroaerofiler, såsom *Helicobacter pylori*, kan uppnå en redox-potential på under -430 mV och är därför känslig för metronidazol.

Det är sällsynt att anaeroba bakterier är resistent mot metronidazol, även om t.ex. resistent *Bacteroides fragilis*-stammar har sporadiskt rapporterats. *Helicobacter pylori*-stammar som är resistent mot metronidazol är mycket vanligare än resistent *B. fragilis*-stammar, särskilt hos kvinnor än hos män. De ovannämnda stammarnas oförmåga att utveckla en tillräcklig redox-potential för reduktion av metronidazol har föreslagits som resistensmekanism. Den föreslagna resistensmekanismen stöds av observationer där resistent stammar har åter blivit känsliga för metronidazol efter att de hållits i anaeroba förhållanden i några timmar.

Även *Trichomonas*-stammar som är resistenta mot metronidazol har rapporterats.

5.2 Farmakokinetik

Vid användning av vagitorier absorberas metronidazol långsamt genom vaginan, den maximala koncentrationen uppnås inom 8–24 timmar. Hos friska frivilliga orsakade en intravaginal engångsdos om 500 mg i genomsnitt en maximal plasmakoncentration av 1,63 mikrog/ml (20 % av den maximala koncentration som oral dos orsakade). Av den metronidazoldos som utsöndrades i urinen var största delen hydroximetabolit. Farmakokinetiken av gel som innehåller 0,75 % metronidazol har också studerats. Gel applicerades som engångsdos om 5 g (37,5 mg metronidazol). Den maximala serumkoncentrationen var i genomsnitt 237 ng/mg, som är ca 2 % av den maximala koncentrationen som den orala dosen om 500 mg orsakat. Det är möjligt att absorberingen av metronidazol är ännu mindre vid behandling av bakteriell vaginos, eftersom den ökade mängden metronidazol känsliga bakterier bryter ner mer av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metronidazol har konstaterats vara karcinogent hos mus och råttor. Resultat av motsvarande studier på hamster har dock varit negativa och epidemiologiska studier på människa har inte visat ökad karcinogen risk. Metronidazol har visat sig vara mutagen i bakterier *in vitro*. Studier på mammaliska celler *in vitro* likaså hos gnagare och människa *in vivo* har inte gett tillräckliga bevis på metronidazols mutagena effekt. Enbart en del studier visade tecken på mutagen effekt. Av dessa skäl ska användning av Flagyl övervägas noga vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Hjälpmännen:

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Förvaring

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen är en rivförpackning av plast i en pappkartong.
Förpackningen innehåller 10 vagitorier.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränd 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6600

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.7.1973

Datum för den senaste förnyelsen: 16.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.12.2022