

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FLAGYL 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 400 mg metronidatsolia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen
Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen, 18,0 x 8,1 mm, kalvopäällysteinen, jakourteeton, päällä merkintä FLAGYL 400.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metronidatsoli on tarkoitettu aikuisille ja lapsille seuraaviin käyttöaiheisiin:
Anaerobiset infektiot. Sekä naisten että miesten trikomonasinfektiot, bakterielli vaginoosi, giardiasis (lambliaosis), gingivitis ulcerativa acuta. Crohnin tauti. Clostridium difficile aiheuttama ripuli. Amebiaasi. Helicobacter Pylorin häättöhoitossa tulee metronidatsolia käyttää aina yhdessä jonkin muun sopivan mikrobilääkityksen ja protonipumpun inhibiittorin kanssa.

Käyttörajoitus: Crohnin taudin hoitoon ja yleensä pitkäaikaiskäyttöön vain sisätautien, kirurgian sekä lastentautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito

Hoidon kesto riippuu kliinisestä ja bakteriologisesta tilanteesta.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Annostus on 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Lapset yli 8 viikkoa ja alle 12 v: Tavallinen vuorokausiannos on 20–30 mg/kg kerta-annoksena tai 7,5 mg/kg joka 8. tunti. Vuorokausiannos voidaan nostaa 40 mg:aan/kg infektion vaikeusasteesta riippuen.

Lapset alle 8 viikkoa: 15 mg/kg kerta-annoksena vuorokaudessa tai 7,5 mg/kg 12 tunnin välein.

Hoidon kesto on tavallisesti 7 vuorokautta.

Vastasyntyneillä, jotka ovat syntyneet ennen 40. raskausviikkoa, metronidatsoli saattaa kerääntyä elimistöön ensimmäisten elinviikkojen aikana, siksi seerumin metronidatsolipitoisuuksia olisi hyvä seurata muutaman hoitovuorokauden jälkeen.

Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden ehkäisy

Kirurgisten infektioiden ehkäisy ja hoito:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: 2000 mg kerta-annoksena leikkausta edeltävänä päivänä, sitten 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Lapset alle 12 v: 20–30 mg/kg kerta-annoksena 1–2 tuntia ennen leikkausta.

Vastasyntyneet, jotka ovat syntyneet ennen 40. raskausviikkoa: 10 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

Helicobacter pylori -infektio

Helicobacter pylori -infektion hoidossa tulee huomioida käytössä olevat hoitosuosituksukset.

Metronidatsolia käytetään yhdistelmähoidossa. Hoidon kesto on yksi viikko. Hoitoresistensseissä infektioissa käytetään kahden viikon hoitoa.

Ensisijainen hoito:

amoksisilliini 1 g x 2 (penisilliinille yliherkille tetrasykliini 500 mg x 4)

metronidatsoli 400 mg x 3

omepratsoli 20 mg x 1–2, lansopratsoli 30 mg x 1–2 tai pantopratsoli 40 mg x 1–2.

Toissijainen hoito:

tetrasykliini 500 mg x 4 tai amoksisilliini 1 g x 2

vismuttisubstitraatti 120 mg 2 x 2

metronidatsoli 400 mg x 3

protonipumpun estäjä annoksin kuten edellisessä kohdassa esitetty (ks. ensisijainen hoito)

Pediatriset potilaat:

Yhdistelmähoidossa 20 mg/kg/vrk, enintään 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

Viralliset hoitosuosituksukset tulee huomioida ennen hoidon aloittamista.

Trikomonasinfektio

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Annostus on 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan tai 2000 mg kerta-annoksena (viisi 400 mg:n Flagyl-tablettia).

Parhaaseen mahdolliseen hoitotulokseen päästään kuitenkin tablettien ja emätinpuikkojen yhdistelmähoidolla:

Suun kautta annettavan lääkityksen lisäksi 1 Flagyl 500 mg emätinpuikko iltaisin emättimeen 10 vuorokautta.

Reinfektion välttämiseksi suositellaan miehen samanaikaista hoitoa: Flagyl 400 mg tabletti aamuin illoin 5 vuorokautta tai 5 Flagyl 400 mg tablettia (2000 mg) kerta-annoksena.

Alle 12-vuotiaat lapset: 40 mg/kg kerta-annoksena tai 15–30 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 kerta-annokseen 7 vuorokauden ajan, vuorokausiannos enintään 2000 mg.

Bakterielli vaginoosi

Aikuiset: 400 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokautta tai

5 Flagyl 400 mg:n tablettia (2000 mg) hoidon 1. ja 3. päivänä. Flagyl-emätinpuikko iltaisin emättimeen 7 päivän ajan.

12–18-vuotiaat lapset: 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan tai 2000 mg kerta-annoksena.

Crohnin tauti

Aikuiset: 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai yksilöllinen annostus.

Lapset: 15 mg/kg/vrk tai yksilöllinen annostus.

***Clostridium difficile* aiheuttama ripuli**

Aikuiset: 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

Alle 12-vuotiaat lapset: 7,5 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

Giardiaasi

Aikuiset: 1200 mg kerta-annoksena kolmena peräkkäisenä päivänä.

Alle 12-vuotiaat lapset: 7,5 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa.

Amebiaasi

Aikuiset: 400–800 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–10 vuorokauden ajan.

Lapset: 35–50 mg/kg/vrk jaettuna 3 kerta-annokseen 5–10 vuorokauden ajan, enintään 2400 mg vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 disulfiraamin kaltaisen (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 ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö.

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-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

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, kouristuskohtaukset).

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

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

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 metronidatsolihoidon 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 metronidatsolihoidon 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.

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, 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

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

Lapsille ilmaantuvien haittavaikutusten yleisyys, laatu ja vakavuus ovat samaa luokkaa kuin aikuisilla.

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, 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.
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
Ruoansulatus-elimistö	Haimatulehdus (korjaantuva)		Epigastriumin kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun limakalvojen tulehdus, makuhäiriöt, ruokahaluttomuus, kielen värinmuutos / karhea kieli
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 kudokset		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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yksittäisiä suun kautta otettuja metronidatsoliannoksia, jotka enimmillään ovat olleet 12 g, on ilmoitettu itsemurhayritysten ja tahattoman yliannostuksen yhteydessä. Oireina ilmeni vain oksentelua, ataksiaa ja vähäistä desorientaatiota.

Spesifistä antidootia metronidatsolin yliannostuksessa ei ole.

Hoito: Tarvittaessa lääkehiilen anto ja vatsahuuhtelu. Muutoin oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nitroimidatsolijohdokset, ATC-koodi: P01AB01

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 resistenssimekanismeja 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 Farmakokinetiikka

Metronidatsoli imeytyy hyvin oraalisesti annettuna, bioavailabiliteetti lähenee 100 %:a. Oraalisen 400 mg kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus seerumissa on keskim. 8–12 mikrog/ml ja se saavutetaan 1–2 tunnissa.

Metronidatsoli biotransformoituu elimistössä oksidatiivisen metabolian kautta. Metaboliiteista ns. hydroksimetaboliitilla on metronidatsolin tavoin antimikrobiaktiiviteettia. Farmakokineettisissa tutkimuksissa on havaittu, että 30 % muuttumattomasta metronidatsolista esiintyy hydroksimetaboliittina muutaman hoitopäivän jälkeen ja että 1500 mg metronidatsoli-kerta-annoksen jälkeen hydrometaboliitin huippupitoisuudet ovat 9–10 mikrog/ml luokkaa. Metronidatsoli sitoutuu plasman proteiineihin n. 20 %:sti.

Metronidatsolin puoliintumisaika seerumissa on 8 tuntia, hydroksimetaboliitin 9–13 tuntia. Metronidatsoli jakaantuu nopeasti ja helposti eri kudoksiin, joissa saavutetaan lähes samat pitoisuudet kuin seerumissa. Terapeuttisia metronidatsolikudospitoisuuksia on todettu luussa ja lantioelimissä, siemennesteessä, sapessa, maksassa, syljessä, infektoituneen keskikorvan ja empyemanesteessä. Metronidatsoli läpäisee helposti veri-aivoesteen. Metronidatsoli erittyy pääasiassa virtsaan sekä muuttumattomana (n. 50 %) että useina metaboliitteina. Metronidatsoli erittyy myös äidinmaitoon. Hemodialyysi poistaa tehokkaasti metronidatsolin ja hydroksimetaboliitin.

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 jyrsijöillä ja ihmisillä *in vivo* eivät antaneet riittäviä todisteita metronidatsolin mutageenisestä vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisestä vaikutuksesta. Näistä syistä Flagyl-valmisteen käyttöä pitäisi harkita tarkkaan, silloin kun hoitajakso on pitkä (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi (Pharmacoat 615)
Makrogoli
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus on muovi / alumiini -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot ovat 10 ja 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6941

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 9.10.1974

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FLAGYL 400 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mg metronidazol.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Vit eller nästan vit, kapselformad, 18,0 x 8,1 mm, filmdragerad, utan skåra, märkt FLAGYL 400.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är avsett för vuxna och barn vid följande indikationer:
Anaeroba infektioner. Trikomonasinfektioner både hos kvinnor och män, bakteriell vaginos, giardiasis (lambliasis), gingivitis ulcerativa acuta. Crohns sjukdom. Diarré orsakad av *Clostridium difficile*. Amöbiasis. Vid eradikeringsbehandling av *Helicobacter pylori* ska metronidazol alltid användas i kombination med något annat lämpligt antimikrobiellt läkemedel och protonpumpshämmare.

Begränsad användning: För behandling av Crohns sjukdom och allmänt för långtidsanvändning endast på ordination av specialistläkare i invärtes medicin, kirurgi eller pediatrik.

Vid behandling med antibiotika ska officiella och lokala anvisningar för ändamålsenlig användning av antimikrobiell läkemedelsbehandling beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier

Behandlingstiden beror på den kliniska och bakteriologiska situationen.

Vuxna och barn över 12 år: Dosen är 400 mg 3 gånger dagligen.

Barn över 8 veckor och under 12 år: Den vanliga dagliga dosen är 20–30 mg/kg som engångsdos eller 7,5 mg/kg var 8:e timme. Den dagliga dosen kan ökas till 40 mg/kg beroende på infektionens svårighetsgrad.

Barn under 8 veckor: 15 mg/kg som daglig engångsdos eller 7,5 mg/kg var 12:e timme.

Behandlingstiden är vanligen 7 dagar.

Hos nyfödda, som fötts före 40:e graviditetsveckan kan metronidazol ansamlas i kroppen under de första levnadsveckorna och därför bör metronidazolnivån i serum följas upp efter några behandlingsdagar.

Profylax mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier

Profylax mot och behandling av kirurgiska infektioner:

Vuxna och barn över 12 år: 2 000 mg som engångsdos dagen före operationen och sedan 400 mg 3 gånger dagligen.

Barn under 12 år: 20–30 mg/kg som engångsdos 1–2 timmar före operationen.

Nyfödda som fötts före 40:e graviditetsveckan: 10 mg/kg som engångsdos före operationen.

Helicobacter pylori-infektion

Vid behandling av *Helicobacter pylori*-infektion ska aktuella behandlingsrekommendationer följas.

Metronidazol används vid kombinationsbehandling. Behandlingstiden är en vecka. Vid behandlingsresistenta infektioner används två veckors behandlingstid.

Primärbehandling:

amoxicillin 1 g x 2 (för penicillinöverkänsliga tetracyklin 500 mg x 4)

metronidazol 400 mg x 3

omeprazol 20 mg x 1–2, lansoprazol 30 mg x 1–2 eller pantoprazol 40 mg x 1–2.

Sekundärbehandling:

tetracyklin 500 mg x 4 eller amoxicillin 1 g x 2

vismutsbicitrat 120 mg 2 x 2

metronidazol 400 mg x 3

protonpumpshämmare med de doser som anges ovan (se primärbehandling)

Pediatrik population:

Vid kombinationsbehandling 20 mg/kg/dag, högst 400 mg 2 gånger dagligen under 7–14 dagar.

Officiella behandlingsrekommendationer ska beaktas innan behandlingen påbörjas.

Trikomonasinfektion

Vuxna och barn över 12 år: Dosen är 400 mg 2 gånger dagligen under 5–7 dagar eller 2 000 mg som engångsdos (fem 400 mg Flagyl-tabletter).

Bästa möjliga behandlingsresultat uppnås dock genom en kombinationsbehandling med tabletter och vagitorier:

Förutom läkemedel som ges via munnen även 1 Flagyl 500 mg vagitorium i slidan varje kväll under 10 dagar.

För att undvika reinfektion rekommenderas att den manliga partnern behandlas samtidigt: 1 Flagyl 400 mg tablett morgon och kväll under 5 dagar eller 5 Flagyl 400 mg tabletter (2 000 mg) som engångsdos.

Barn under 12 år: 40 mg/kg som engångsdos eller 15–30 mg/kg/dag uppdelad på 2–3 engångsdoser under 7 dagar, högsta dagliga dos 2 000 mg.

Bakteriell vaginos

Vuxna: 400 mg 2–3 gånger dagligen under 5–7 dagar eller 5 Flagyl 400 mg tabletter (2 000 mg) den 1:a och 3:e dagen under behandlingen. Flagyl-vagitorium i slidan varje kväll under 7 dagar.

Barn 12–18 år: 400 mg 2 gånger dagligen under 5–7 dagar eller 2 000 mg som engångsdos.

Crohns sjukdom

Vuxna: 400 mg 2 gånger dagligen eller individuell dosering.

Barn: 15 mg/kg/dag eller individuell dosering.

Diarré orsakad av Clostridium difficile

Vuxna: 400 mg 3 gånger dagligen under 7–14 dagar.

Barn under 12 år: 7,5 mg/kg 3 gånger dagligen under 7–14 dagar.

Giardiasis

Vuxna: 1 200 mg som engångsdos under tre dagar i följd.

Barn under 12 år: 7,5 mg/kg 3 gånger dagligen.

Amöbiasis

Vuxna: 400–800 mg 3 gånger dagligen under 7–10 dagar.

Barn: 35–50 mg/kg/dag uppdelad på 3 engångsdoser under 5–10 dagar, högst 2 400 mg dagligen.

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).

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 enbart inledas efter en noggrann nytta-riskbedömning och endast 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.

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.

Varningar och 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 rekommenderas, 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, krampanfall).

Flagyl ska användas med försiktighet för patienter med hepatisk encefalopati.

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

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): potentierad 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 busulfannivåer i plasma, vilket kan leda till allvarlig toxicitet av busulfan.

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, 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

Diffusa tarmbesvär är vanligaste biverkningar (ca 5–10 %). Höga doser och långvarig behandling ökar risken för biverkningar.

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn är ungefär densamma som hos vuxna.

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.
Ögon			Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, nedsatt syn, förändringar i färgseende. Synnervssjukdom/-inflammation.
Öron och balansorgan			Hörseledsättning/hörsel förlust (inklusive sensorineural), tinnitus
Magtarmkanalen	Pankreatit (reversibel)		Epigastralgi, illamående, kräkningar, diarré, oral mukositet, smakförändringar, aptitlöshet, tungmissfärgning/beläggning
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas), 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			Feber

vid administreringsstället			
-------------------------------	--	--	--

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enskilda orala metronidazoldoser, högst 12 g, har rapporterats i samband med självmordsförsök och oavsiktlig överdosering. Symtom var kräkningar, ataxi och lindrig desorientering.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av metronidazol.

Behandling: Vid behov medicinskt kol och magsköljning. Annars symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nitroimidazolderivat, ATC-kod: P01AB01

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 aktinomycceter), 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

resistenta mot metronidazol är mycket vanligare än resistenta *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 resistenta 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 Farmakokinetiska egenskaper

Metronidazol absorberas väl vid oralt intag, biotillgängligheten är närmare 100 %. Efter oral 400 mg engångsdos är maximal serumkoncentration i genomsnitt 8–12 mikrogram/ml och uppnås inom 1–2 timmar.

Metronidazol metaboliseras i kroppen genom oxidativ metabolism. Av metaboliterna har s.k. hydroximetabolit antimikrobiell aktivitet liksom metronidazol. Farmakokinetiska studier har visat att 30 % av oförändrat metronidazol förekommer som hydroximetabolit efter några behandlingsdagar och att den maximala koncentrationen av hydroximetabolit efter 1 500 mg engångsdos metronidazol är ungefär 9–10 mikrog/ml. Metronidazol binds till plasmaproteiner till ca 20 %.

Halveringstiden för metronidazol i serum är 8 timmar, för hydroximetabolit 9–13 timmar. Metronidazol distribueras snabbt och lätt i olika vävnader där nästan samma koncentrationer uppnås som i serum. Terapeutiska vävnadskoncentrationer av metronidazol har konstaterats i skelettet och bäckenorgan, sädesvätska, galla, lever, saliv, infekterat mellanöra och empyemvätska. Metronidazol passerar lätt över blod-hjärnbarriären. Metronidazol utsöndras främst i urinen både som oförändrat (ca 50 %) och som flera metaboliter. Metronidazol utsöndras också i bröstmjölk. Hemodialys eliminerar effektivt metronidazol och hydroximetabolit.

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 mutagent 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 bör användning av Flagyl övervägas noga vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat
Majsstärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Hypromellos (Pharmacoat 615)
Makrogol
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen är en plast/aluminiumblisterförpackning.

Förpackningsstorlek: 10 och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

6941

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 9.10.1974

Datum för den senaste förnyelsen: 16.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.6.2020