

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.

Maksatoksisuus potilailla, joilla on Cockayne oireyhtymä:

Cockayne oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu vaikeita maksatoksisuus/akuutteja maksan vajaatoiminta -tapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan hyvin nopeasti systeemisen metronidatsoli-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Cockayne 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.

Cockayne oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö (ks. kohta 4.8).

Paikallisen käytön jälkeen on joskus ilmoitettu paikallista ärsytystä tai herkistymistä. Jos näin tapahtuu, suositellaan hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Flagyl Comp -hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava vakavien iho-oireiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Hoito on keskeytettävä heti, jos potilaalle kehittyi ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä iholla ilmenevästä yliherkkyydestä.

Vaikutukset laboratorikokeisiin:

Metronidatsoli saattaa aiheuttaa häiriöitä tiettytyyppisissä 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 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, kiertohuimaus, 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.

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

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, kierto- ja 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 vaginaarittien määrän lisääntymistä. Ihoreaktioita, erityisesti Stevens–Johnsonin oireyhtymää, on ilmoitettu ilmenneen hyvin harvinaisissa tapauksissa.

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, trombosytopenia	
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 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)		Epigastriumien kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun limakalvojen tulehdus, makuhäiriöt, ruokahaluttomuus
Maks 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 (AGEP) (ks. kohta 4.4).
Sukupuolielimet ja rinnat			Polttelun tunne emättimessä
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 tutkimuskeskuksesta 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 nystatiinin 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 anaeroobeihin 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. Resistenssimekanismissa 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 Farmakokinetiikka

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 farmakokinetiikka 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 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 mutageenisesta vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisesta 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

2 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
Revontulenkkuja 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

12.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FLAGYL Comp vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett vagitorium innehåller 500 mg metronidazol och 100 000 IU nystatin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium
Gulaktigt

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trikomonas-jästblandinfektioner när laboratorieundersökningar har visat att båda sjukdomsalstrarna är orsaker till infektionen.

Behandling av bakteriell vaginos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Trikomonas-jästblandinfektion

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

Tabletter via munnen:

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

Vagitorier i slidan:

1 Flagyl Comp 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 tabletter (2 g) som engångsdos.

Bakteriell vaginos

Vagitorium i slidan varje kväll under 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot metronidazol, andra imidazolderivat, nystatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Samtidig användning av oralt administrerat metronidazol ska undvikas hos patienter som har haft blodsjukdom, hypotyreos eller hypoadrenalism, om inte den behandlande läkaren anser att fördelarna överväger riskerna för patienten. 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 betydligt ökar 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).

Lokal irritation eller sensibilisering har ibland rapporterats efter lokal användning. Om detta sker, rekommenderas att behandlingen avslutas (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med behandling med Flagyl Comp (se avsnitt 4.8). Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noga. Behandlingen ska avbrytas omedelbart, om patienten får hudutslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet på huden.

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 absorbans, 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 Comp 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 Comp 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 Comp och kondom eller pessars 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 inte användas under metronidazolbehandlingen eller 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 om nödvändigt.

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.

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

Graviditet

Eftersom metronidazol passerar placentan och dess effekt på foster är okänd, ska användning under graviditet övervägas noga. Även om metronidazol inte har visat sig vara teratogent i studier på djur och människa, ska det inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Eftersom metronidazol utsöndras i bröstmjölk, ska det inte användas 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 Comp har tolererats väl. I sällsynta fall kan lokala symtom, sveda, klåda och ökad vaginal flytning förekomma. Hudreaktioner, särskilt Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats mycket sällan.

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 Lokal irritation och sensibilisering orsakad av nystatin, överkänslighet (se avsnitt 4.4)
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	Perifer sensorisk neuropati, huvudvärk, krampanfall, yrsel. Aseptisk meningit, rotatorisk yrsel.

		gångförmåga, nystagmus, tremor), som kan försvinna när läkemedlet sätts ut.	
Ögon			Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, nedsatt syn, förändringar i färgseende. Synnervssjukdom/-inflammation.
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning/hörselörlust (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 (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Brännande känsla i slidan
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället			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 Comp har inte fastställts och det finns inga rapporter om överdoser. Eftersom enbart en liten mängd metronidazol absorberas genom slidan in i blodomloppet och ingen absorption av nystatin sker, är det uppenbart att överdoseringssymtomen förekommer som lokala symtom, sannolikt inte som allmänsymtom. Behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metronidazol

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 resistent mot metronidazol har rapporterats.

Nystatin

Nystatinets effekt i de eukaryota svampcellerna baseras på att det reagerar med steroler (kolesterol)

som finns i cellmembranet och destabiliserar membranet. Vanligen har nystatin inte en effekt på prokaryota celler eftersom deras cellmembran saknar steroler. Mykoplasma som saknar peptidoglykan kräver dock steroler för att kunna växa. De senast nämnda inkorporeras i bakteriens membran och stabiliserar dem. Polyenantibiotika (såsom nystatin) kan också förebygga tillväxten av mykoplasma. Nystatinresistens har inte beskrivits.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 koncentration som den orala dosen om 500 mg orsakat. Det är möjligt att absorptionen av metronidazol är ännu mindre vid behandling av bakteriell vaginos, eftersom den ökade mängden metronidazolkänsliga bakterier bryter ner mer av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metronidazol har konstaterats vara karcinogent hos mus och råtta. 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 ska användning av Flagyl Comp övervägas noga vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4). Det finns inga data om den prekliniska säkerheten av nystatin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Hjälpmännen:

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 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 för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6775

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 april 1974
Datum för den senaste förnyelsen: 16 april 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.01.2024