

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Flagyl 400 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mg metronidazol.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

400 mg tabletter: Vita, kapselformade, längd ca 18 mm, märkta "FLAGYL 400"

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är indicerat till vuxna och barn vid följande indikationer: Intraabdominella, gynekologiska och dentala infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Preoperativ profylax vid abdominell kirurgi mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Urogenitala infektioner orsakade av *Trichomonas vaginalis*. Amöbiasis. Giardiasis. Aktiv morbus Crohn, företrädesvis vid engagemang av colon och rectum.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid blandad infektion (aerob/anaerob) skall metronidazol ges i kombination med något antibiotikum verksamt mot de aeroba bakterierna. Användning av Flagyl utöver gängse behandlingstid bör övervägas noggrant, se avsnitt 4.4 och 5.3.

Profylax vid intraabdominell kirurgi:

Peroral profylax kan användas under förutsättning att patienten har normal ventrikel- och tarmfunktion. Profylaxen bör i så fall ges som engångsdos ca 1-2 timmar före ingreppet.

Vuxna: 1000 mg.

Barn <12 år: 20-30 mg/kg.

Nyfödda med gestationsålder < 40 veckor: 10 mg/kg.

Profylax mot och behandling av intraabdominella infektioner:

Vuxna: 400 mg var 8:e timme.

Barn >8 veckor-12 år: 20-30 mg/kg/dygn en gång dagligen eller uppdelat på 7,5 mg/kg var 8:e timme. Beroende på infektionens svårighetsgrad kan dygnsdosen ökas till 40 mg/kg.

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

För nyfödda barn med gestationsålder <40 veckor kan ackumulation av metronidazol ske under 1:a levnadsveckan, varför serumkoncentrationer om möjligt bör kontrolleras efter några dygns terapi.

Behandlingstid 7-14 dagar.

Dentala infektioner:

Vuxna: 400 mg var 8:e timme i 5-7 dagar.

Barn: 7,5 mg/kg var 8:e timme i 5-7 dagar.

Urogenitala infektioner orsakade av Trichomonas vaginalis:

Vuxna och ungdomar: 2000 mg (5 tabletter à 400 mg) som engångsdos. Alternativt 400 mg 2 gånger dagligen under 5-7 dagar.

Patient och partner bör om möjligt behandlas samtidigt.

Barn <10 år: 40 mg/kg som en engångsdos peroralt eller 15-30 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser under 7 dagar. En enskild dos får ej överstiga 2000 mg.

Gynekologiska infektioner:

Vuxna: 400 mg peroralt morgon och kväll i 5-7 dagar, alternativt 2000 mg (5 tabletter à 400 mg) som engångsdos i 2 dagar med en dags behandlingsfritt intervall.

Ungdomar: 400 mg peroralt morgon och kväll i 5-7 dagar, alternativt 2000 mg (5 tabletter à 400 mg) som engångsdos.

Vid trikomoniasis och Gardnerella vaginalis vaginos bör behandlingens kuren till fertila kvinnor om möjligt ges postmenstruellt.

Amöbiasis:

Vuxna: 800 mg var 8:e timme i 10 dagar.

Barn: 35-50 mg/kg/dag uppdelat i 3 doser i 5-10 dagar. Dosen får ej överstiga 2400 mg/dygn.

Giardiasis:

Vuxna: 600 mg morgon och kväll i 6 dagar.

Barn: 25-40 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser i 6 dagar.

Aktiv morbus Crohn:

Individuell dosering.

Vuxna: Perorala doser 800-1200 mg per dygn fördelat på 2-3 doser. Behandlingstid 4-6 månader. Minsta effektiva dos bör eftersträvas och dygnsdosen rekommenderas ej överstiga 15 mg/kg/dygn.

4.3 Kontraindikationer

Bloddyskrasi och aktiv neurologisk sjukdom vid högre doseringar som rekommenderas vid behandling av anaeroba infektioner, amöbiasis, giardiasis och Mb Crohn.

Överkänslighet mot metronidazol, imidazolderivat eller mot något hjälpämne i tablett.

4.4 Varningar och försiktighet

Då behandling längre än 14 dagar är nödvändig bör hematologiska värden, speciellt leukocytantal, följas regelbundet och patienten övervakas med avseende på symtom på perifer och central neuropati (t ex parestesi, ataxi, yrsel, vertigo, krampanfall) (se avsnitt 4.8).

Flagyl bör användas med försiktighet vid aktiva eller svåra kroniska perifera och centrala sjukdomar i nervsystemet, då risk för neurologisk försämring kan föreligga.

Flagyl skall användas med försiktighet vid hepatisk encefalopati.

Flagyl kan mörkfärga urin.

Metronidazol kan, hos vissa patienter, ha en disulfiramliknande effekt på metabolismen av alkohol, vilket resulterar i intoleranssymtom. Patienterna bör därför uppmanas att inte inta alkohol under behandling och minst en dag efter avslutad Flagylbehandling.

Hepatotoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom:

Fall av allvarliga leverbiverkningar/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter insatt behandling hos patienter med Cockaynes syndrom har rapporterats med produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning. I denna population ska metronidazol inte användas om inte nytta uppväger den ökade risken och om det inte finns några andra alternativ. Analys av leverfunktionen måste göras strax före behandlingsstarten, under behandlingen och när behandlingen är klar, tills levervärdena ligger inom normalintervallet eller har återgått till baslinjevärdena. Om leverfunktionsvärdena ökar betydligt under behandlingen ska läkemedlet sättas ut.

Patienter med Cockaynes syndrom ska informeras om att omedelbart rapportera alla symtom som kan tyda på leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

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

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 nikotinamadenindinukleotid (NADH) oxideras till nikotinamadenindinukleotid (NAD). Effekten beror på likheten av absorptionstopparna för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) då pH är 7.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Disulfiram: Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol och disulfiram samtidigt. Kombinationen bör därför undvikas.

Warfarin: Samtidig behandling med metronidazol kan potentiella den antikoagulerande effekten och medföra ökad blödningsrisk till följd av minskad hepatisk nedbrytning av warfarin. Dosjustering av warfarin kan krävas.

Litium: Samtidig behandling med metronidazol kan leda till ökade nivåer av serumlitium. Täta kontroller av serumlitium, kreatinin och elektrolyter rekommenderas.

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med metronidazol föreligger risk för förhöjda serumnivåer av ciklosporin. Serumciklosporin och serumkreatinin bör monitoreras noggrant.

Fenytoin eller fenobarbital: Risk för ökad elimination av metronidazol med reducerade plasmanivåer som följd.

5-Fluoruracil (5-FU): Vid kombination med 5-FU ökar risken för biverkningar av 5-FU till följd av reducerat clearance av substansen.

Busulfan: Plasmanivåerna av busulfan kan öka vid samtidig behandling med metronidazol, vilket kan leda till allvarlig busulfan-toxicitet.

Alkohol: Metronidazol kan, hos vissa patienter, ha en disulfiramliknande effekt på metabolismen av alkohol, vilket resulterar i intoleranssymtom. Patienterna bör därför uppmanas att inte inta alkohol under behandling och minst ett dygn efter avslutad flagylbehandling.

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: Passerar placenta. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga. Användning under graviditet bör därför noggrant övervägas.

Amning: Metronidazol passerar över i modersmjölk. Onödig exponering för läkemedel bör därför undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör varnas för risken att förvirring, yrsel, vertigo, hallucinationer, kramper respektive synförändringar kan förekomma och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om sådana symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

Diffusa intestinala intoleranssymtom är vanligast (ca 5-10 %). Höga doser och lång behandlingstid ökar risken för biverkningar. Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn är desamma som hos vuxna.

Frekvenserna i tabellen nedan definieras enligt följande: Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	Mindre vanlig: Leukopeni. Sällsynt: Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni.
Immunsystemet	Sällsynt: Angioödem. Anafylaktisk chock.
Psykiska störningar	Sällsynt: Hallucinationer och konfusion. Ingen känd frekvens: Sänkt stämningsläge.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynt: Perifer sensorisk neuropati, krampanfall, parestesi, yrsel, huvudvärk (se avsnitt 4.4).

	<p>Mycket sällsynt: Fall av subakut cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, påverkan på gången, nystagmus, tremor) och encefalopati (t.ex. förvirring) har rapporterats. Dessa biverkningar kan försvinna när behandlingen upphör.</p> <p>Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit, vertigo. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*.</p>
Ögon	<p>Sällsynt: Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, försämrad synskärpa.</p> <p>Ingen känd frekvens: Optisk neuropati/neurit.</p>
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens: försämrad hörsel/hörselnedsättning (inklusive sensorineural), tinnitus.
Hjärtat	Ingen känd frekvens: QT-förlängning har rapporterats, särskilt vid administrering av metronidazol tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervall.
Magtarmkanalen	<p>Vanlig: Diffusa intestinala intoleranssymtom, metallisk smak.</p> <p>Sällsynt: Pankreatit, kräkningar, diarré, oral mukositis, epigastralgi, illamående, anorexi, smakförändringar.</p> <p>Ingen känd frekvens: Tungmissfärgning/beläggning .</p>
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt: Kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland med gulsot.
Hud och subkutanvävnad	<p>Sällsynt: Erytema multiforme, pustulösa hudutslag, exantem, urtikaria, klåda, vallningar.</p> <p>Ingen känd frekvens: Stationära läkemedelsutlösta hudutslag, akut generaliserad exantematös pustulos, Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*.</p>
Njurar och urinvägar	Sällsynt: Mörkfärgning av urinen.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynt: Feber.
Undersökningar	Sällsynt: Ökning av leverenzymerna (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatasa).

**Biverkan gäller endast systemiska formuleringar*

Fall av irreversibel allvarlig hepatotoxicitet/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 syndrom (se avsnitt 4.4).

Fall av leversvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol i kombination med andra antibiotika.

Blodbildsförändringar är mycket sällsynta och oftast reversibla, men fatala fall har rapporterats.

En perifer sensorisk neuropati har rapporterats i allmänhet i samband med långtidsbehandling med höga totaldosor (mer än 30 g). Efter utsättande av behandlingen erhålles långsam regress av neuropatin, i enstaka fall ej fullständig.

Sällsynta och reversibla fall av pankreatit har rapporterats.

Mycket sällsynta fall av encefalopati har rapporterats. Dessa var reversibla vid utsättande av behandlingen.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Begränsad erfarenhet av akut överdosering men akuta toxiciteten troligen låg. 400 mg till 3-åring, max 2,8 g till 4-åring (koltillförsel) samt 12 g till vuxen gav ej några symtom.

Symtom:

Tänkbart är att beskrivna biverkningar t.ex. gastrointestinala besvär, yrsel, slöhet, huvudvärk, dysartri, neuropati, kramper, metallsmak, mörkfärgning av urinen kan förekomma. Symtomen har varit begränsade till kräkningar, ataxi och lätt förvirring.

Behandling:

Vid misstanke om massiv överdos bör symtomatisk och understödande behandling sättas in. Det finns ingen specifik antidot mot metronidazol.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer

ATC-kod: P01AB01.

Metronidazol är ett nitroimidazolderivat som har hämmande effekt på främst strikt anaeroba bakterier. Effekten orsakas sannolikt genom att medlet efter anaerob reduktion interagerar med DNA och olika metaboliska processer.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Peptostreptokocker <i>Clostridium</i> inklusive <i>Clostridium perfringens</i> och <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides</i> inklusive <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Helicobacter pylori</i>
----------	---

Resistenta	Aeroba bakterier Mikroaerofila streptokocker <i>Actinomyces</i> <i>Arachnia</i> <i>Propionibacterium</i>
------------	--

Resistens är sällsynt (<1%) hos anaeroba bakterier.

Korsresistens med tinidazol förekommer. Resistens är vanlig (>10%) hos *Helicobacter pylori*.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

Spektrum avseende protozoer

Känsliga	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>
----------	---

Resistens hos dessa protozoer mot nitromidazoler har ej rapporterats med undantag för enstaka stammar av *Trichomonas vaginalis*.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Oralt administrerat metronidazol absorberas nästan fullständigt och maximal serumkoncentration uppnås efter 1-3 timmar, varvid engångsdoser av 200 mg, 400 mg och 2 g ger serumnivåer på ca 5, 10 respektive 40 µg/ml.

Vid rekommenderad dosering distribueras metronidazol till vävnader och kroppsvätskor, inklusive cerebrospinalvätskan, i koncentrationer som vanligen överstiger den minsta hämmande koncentrationen för anaeroba bakterier. Metronidazol metaboliseras delvis genom oxidation och hydroxylering och konjugeras även med glukuronsyra.

Halveringstiden är ca 8 timmar hos vuxna och barn över 8 veckors ålder. Hos yngre barn och prematura har en långsammare utsöndring påvisats, resulterande i en ca 3 gånger längre halveringstid. Den aktiva metaboliten hydroximetronidazol har en halveringstid på 10-13 timmar hos vuxna. Utsöndring av oförändrat metronidazol och dess metaboliter sker huvudsakligen via urinen. En mindre del elimineras via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metronidazol har visat carcinogena effekter i studier på mus och råttor. Liknande studier på hamster har dock givit negativa resultat och epidemiologiska studier på människa har inte visat på en ökad risk för cancer hos människa.

Metronidazol har visats vara mutagen i *in vitro*-test på bakterier. Studier i däggdjursceller *in vitro* liksom studier i gnagare och människa *in vivo* har inte gett entydiga resultat vad gäller mutagena effekter. På grund av ej samstämmiga resultat bör användning av Flagyl utöver gängse behandlingstid noggrant övervägas (se avsnitt 4.2).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat, majsstärkelse, povidon, magnesiumstearat, makrogol och hypromellos.

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

400 mg tabletter:

Blisterförpackningar med 14 respektive 30 tabletter

Plastburk med 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fidia farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, 3/A

35031 Abano Terme (PD)

Italien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

400 mg tabletter: 9539

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

400 mg tabletter: 1980-08-29 / 2005-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-06