

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Flagyl 500 mg vagitorium

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett vagitorium innehåller 500 mg metronidazol.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Urogenitala infektioner orsakade av *Trichomonas vaginalis*.

4.2 Dosering och administreringsätt

Urogenitala infektioner orsakade av Trichomonas vaginalis: Vid de enstaka tillfällen då oral behandling ger gastrointestinala besvär kan man vid kolpitbehandling ge 1 vagitorium dagligen under 7-14 dagar. I svårare fall av vaginal trikomonasinfestation rekommenderas kombinationsbehandling: 1 vagitorium dagligen samt peroralt enligt något av följande alternativ: 2 g (5 tabletter à 400 mg) som engångsdos eller 1 tablett à 200 mg var 8:e timme eller 1 tablett à 200 mg på morgonen och 2 tabletter à 200 mg till natten under 7-14 dagar. Patient och partner bör om möjligt behandlas samtidigt.

Vagitoriet införes djupt i slidan. För att undvika smittorisk används den medföljande engångshandsken vid införandet av vagitoriet.

Användning av Flagyl utöver gängse behandlingstid bör övervägas noggrant, se avsnitt 4.4 och 5.3.

4.3 Kontraindikationer

Bloddyskrasi och aktiv neurologisk sjukdom vid högre doseringar.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Bruk av Flagyl vagitorier kan öka risken för att gummit i kondom eller pessar går sönder. 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, 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.

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 därför användas efter en noggrann nytta-riskbedömning och endast 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.

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller 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 AGEP uppträder, ska behandlingen med Flagyl omedelbart avbrytas.

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

uppmannas att inte inta alkohol under behandling och minst ett dygn efter avslutad Flagylbehandling.

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, 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.

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). 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. Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit.
Ögon	Sällsynt: Synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, försämrad synskärpa. Ingen känd frekvens: Optisk neuropati/neurit.
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens: försämrad hörsel/hörselnedsättning (inklusive sensorineural), tinnitus.
Magtarmkanalen	Vanlig: Diffusa intestinala intoleranssymtom, metallisk smak. Sällsynt: Pankreatit, kräkningar, diarré, oral mukosit, epigastralgi,

	illamående, anorexi, smakförändringar. Ingen känd frekvens: Tungmissfärgning/beläggning.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt: Kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland med gulsot.
Hud och subkutanvävnad	Sällsynt: Erytema multiforme, pustulösa hudutslag, exantem, urtikaria, klåda, vallningar. Ingen känd frekvens: Stationära läkemedelsutlösta hudutslag, akut generaliserad exantematös pustulos, Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys,
Njurar och urinvägar	Sällsynt: Mörkfärgning av urinen.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynt: Feber.
Undersökningar	Sällsynt: Ökning av leverenzymmer (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas).

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 totaldoser (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 symptomatisk och understödande behandling sättas in. Det finns ingen specifik antidot mot metronidazol.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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 råtta. 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 mutagent 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

Härdfett.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning med 15 vagitorier.

Engångshandskar finns i förpackningen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

-

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7036

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1963-12-31 / 2005-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-09-20