

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metronidazol Actavis 250 mg filmdragerade tabletter

Metronidazol Actavis 500 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller: Metronidazol. 250 mg respektive 500 mg.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är indicerat till vuxna och barn vid följande indikationer:

Infektioner där anaeroba patogener misstänks eller påvisas. Kolpit och andra infektioner förorsakade av *Trichomonas vaginalis*, samt bakteriell vaginos. Intestinal amöbiasis med dysenterisymtom, särskilt akut amöbadysenteri; extraintestinal amöbiasis, särskilt leverabscess. Giardiasis. Profylax mot postoperativa anaeroba infektioner, speciellt vid gastrointestinal och gynekologisk kirurgi. Akut ulcerös gingivit, akut pericoronit och andra dentala infektioner orsakade av anaeroba patogener.

Aktiv Mb Crohn, företrädesvis vid engagemang av colon och rectum.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Behandling av anaeroba infektioner:

Vuxna: 500 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.

Behandlingstid 7 – 14 dagar.

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.

Läkaren bör förskriva en lämplig beredningsform och styrka efter ålder, vikt och dos. Tabletterna är inte avsedda för små barn. Flytande beredningar av metronidazol som är mer lämpliga till små barn finns tillgängliga.

Trikomoniasis:

Vuxna och ungdomar: 2000 mg (4 tabletter à 500 mg) som engångsdos eller uppdelad i två doser om 2 tabletter à 500 mg med 12 timmars intervall. Patient och partner bör om möjligt behandlas samtidigt.

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

Bakteriell vaginos:

Vuxna och ungdomar: 500 mg morgon och kväll i 5-7 dagar alternativt 2000 mg (4 tabletter à 500 mg) som engångsdos i 2 dagar med 1 dags behandlingsfritt intervall. Vid trichomoniasis och bakteriell vaginos bör behandlingskuren till fertila kvinnor om möjligt ges postmenstruellt.

Giardiasis:

Vuxna: 1 tablett à 500 mg morgon och kväll i 6 dagar.

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

Amöbiasis. Akut amöbadysenteri:

Vuxna: 3 tabletter à 250 mg (750 mg) 3 gånger dagligen under 10 dagar. Barn: 35-50 mg/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 3 doser i 5-10 dagar. Dosen får ej överstiga 2400 mg/dygn.

Dentala infektioner:

Vuxna: 500 mg 3 gånger dagligen i 5-7 dagar. Barn: 7,5 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen i 5-7 dagar.

Aktiv Mb Crohn:

Individuell dosering. Vuxna: Cirka 800-1200 mg/dygn. Doserna fördelas på två alternativt tre doser per dygn med en behandlingstid på 4-6 månader. Minsta effektiva dos bör eftersträvas och dygnsdosen rekommenderas ej överstiga 15 mg/kg/dygn.

4.3 Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne.

Graviditet – metronidazol ska inte användas under den första trimestern hos patienter med trikomonasinfektion eller bakteriell vaginos (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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 såvida inte fördelarna överväger risken och 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).

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

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

Metronidazol Actavis ska användas med försiktighet vid hepatisk encefalopati.

Metronidazol Actavis 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 1 dygn efter avslutad Metronidazol Actavis-behandling.

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats med metronidazol (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys uppträder, ska behandlingen med Metronidazol Actavis omedelbart avbrytas.

Metronidazol Actavis innehåller laktos. Patienter med något av följande ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas:

Disulfiram: Kombinationen av disulfiram och metronidazol kan ge förvirringstillstånd och bör därför undvikas.

Alkohol: Patienter bör avrådas från att inta alkohol under metronidazolbehandling och åtminstone 24 timmar efter, eftersom en disulfiram-liknande reaktion kan inträffa.

Följande kombinationer kan kräva dosanpassning:

Warfarin: Metronidazol kan hämma metabolismen av warfarin med risk för förstärkta effekter.

Litium: Fallrapporter talar starkt för att behandling med metronidazol kan leda till att serumhalterna av litium ökar. Täta kontroller av serumlitium rekommenderas vid samtidig behandling med metronidazol.

Fenobarbital (Primidon): Fenobarbital (som även är en metabolit till primidon) tycks kunna inducera metabolismen av metronidazol med minskade effekter som följd.

Fenytoin: Metronidazol kan hämma metabolismen av fenytoin. Kontroll av serum fenytoin rekommenderas vid samtidig behandling med metronidazol och om nödvändigt anpassning av fenytoin dosering.

Antikonceptionella medel: Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Denna ovanliga interaktion skulle inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Ett 60-tal graviditeter har inträffat hos p-pillerbehandlade engelska kvinnor som samtidigt intagit antibiotika, ffa ampicillin, amoxicillin och tetracykliner. Negativa studier föreligger med trimetoprim-sulfa, roxitromycin och klaritromycin men det rör sig om mycket små material.

Övriga interaktioner:

Cimetidin: Cimetidin minskar plasmaclearance av metronidazol med ca 30 %.

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

Fenytoin: Det finns risk för att fenytoin inducerar metabolism av metronidazol med minskade effekter som följd.

Kombination med 5-fluorouracil kan kräva dosanpassning.

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

Laboratoritester: Metronidazol kan interferera med vissa typer av bestämning av kemiska serumvärden, som aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LD), triglycerider och glukoshexikinas. Värden på 0 kan uppvisas. Samtliga tester då interferens rapporterats har gällt enzymatisk koppling vid test av oxidation-reduktion för nikotinamid-adenindinukleotider (NAD⁺+NADH). Störningen beror på likheten mellan absorbans peaks för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) vid pH 7.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Metronidazol bör, i likhet med andra läkemedel, inte ges under graviditet eller amning om det inte anses strikt nödvändigt.

Metronidazol är kontraindicerad under första trimestern hos patienter med trikomonasinfektion eller bakteriell vaginos (se avsnitt 4.3). Metronidazol kan användas vid trikomonasinfektion eller bakteriell vaginos under andra och tredje trimestern. Vid andra indikationer kan metronidazol användas under graviditet om det saknas andra alternativ med etablerade säkerhetsprofiler.

Amning

Amning bör avbrytas under behandlingens gång och upp till 12-24 timmar efter metronidazolbehandlingen har avslutats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vanligast är diffusa gastrointestinala biverkningar, som rapporterats i 5-10%. Variationen i angivna frekvenser ska ses i relation till användningen av metronidazol på olika indikationer med avsevärd variation i doseringsmönstret. Höga doser och långtidsbehandling ökar risken för biverkningar. Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn är desamma som hos vuxna.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>GI</i> : Diffusa intoleranssymtom. Metallisk smak.
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	<i>Blod</i> : Leukopeni.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Allmänna</i> : Feber. Anafylaktisk chock. <i>Blod</i> : Agranulocytos. Neutropeni. Trombocytopeni. Pancytopeni. <i>CNS</i> : Yrsel. Huvudvärk. Ataxi. Perifer sensorisk neuropati. Parestesi. Krampanfall. <i>GI</i> : Munmukosit. Epigastralgi. Illamående. Kräkningar. Diarré. Anorexi. Pankreatit. Smakförändringar. <i>Hud</i> : Urtikaria. Exantem. Klåda. Erytema multiforme. Angioödem. Pustulösa hudutslag. <i>Lever</i> : Onormala leverfunktionsvärden. Kolestatisk hepatit. Gulsot. <i>Psyk</i> : Psykiatriska tillstånd såsom konfusion och hallucinationer. <i>Urogenital.</i> : Mörkfärgning av urinen. <i>Ögon</i> : Synförändringar såsom diplopi, myopi.
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	<i>CNS</i> : Toxisk encefalopati, subakut cerebellär syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, gångstörning, nystagmus och tremor), som kan föranleda utsättande av läkemedlet. <i>Hud</i> : Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Blodbildsförändringarna är sällsynta och oftast reversibla, men fatala fall har rapporterats. Sällsynta och reversibla fall av pankreatit har rapporterats. En perifer sensorisk neuropati har rapporterats, i allmänhet efter lång tids behandling med höga totaldoser (mer än 30 g). Efter utsättandet gick neuropatin långsamt tillbaka, i enstaka fall ej fullständigt.

Fall av allvarlig irreversibel levertoxicitet/akut leversvikt, även med dödlig utgång och med mycket snabb debut efter insatt behandling med systemiskt metronidazol har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.4).

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet:

Begränsad erfarenhet finns av akut överdosering, men akuta toxiciteten är 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, oculogyn kris, neuropati, kramper, metallsmak, mörkfärgning av urinen kan förekomma.

Behandling:

Om befogat ventrikeltömning, kol. Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot anaeroba bakterier och vid trikomonas-, amöba- och giardiainfektion.

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 enskilda stammar av *Trichomonas vaginalis*.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Metronidazol Actavis tabletter absorberas snabbt med en biotillgänglighet på 90-95%. Maximala plasmakoncentrationer nås efter ca 1 timme - efter 500 mg omkring 10 µg/ml. Metronidazol distribueras till vävnader och kroppsvätskor, inklusive cerebrospinalvätskan, i koncentrationer som vid rekommenderad dosering vanligen överstiger minsta baktericida koncentration för anaeroba bakterier. Biologisk halveringstid för metronidazol i plasma är ca 8 timmar hos vuxna och barn över 8 veckors ålder. Hos yngre barn och prematura har en långsammare utsöndring påvisats med ca 3 gånger längre halveringstid. Metronidazol metaboliseras genom hydroxylering och oxidation och konjugeras med glukuronsyra. Halveringstiden för metaboliten hydroxymetronidazol är 9-19 timmar. Metronidazol utsöndras huvudsakligen med urinen, där 15-20% återfinns oförändrat och resten som metaboliter. Viss del utsöndras 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 omfattande epidemiologiska studier har inte visat på någon ökad risk för cancer hos människa.

Metronidazol har visats vara mutagent i *in vitro*-test på bakterier. Studier i däggdjur *in vivo* har inte visat på någon genotoxisk potential.

Användning av Metronidazol Actavis utöver gängse behandlingstid, bör övervägas noggrant.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, povidon, magnesiumstearat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, makrogol och titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg tabletter:

Tryckförpackning med 24 st. Plastburk med 14 st, 30 st respektive 100 st.

500 mg tabletter:

Plastburk med 14 st, 30 st respektive 100 st.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

IS-220 Hafnarfjörður

Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 8689

500 mg: 9615

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

250 mg: 1972-12-15/2010-01-01

500 mg: 1981-03-13/2010-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-13