

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metronidazol EQL Pharma 200 mg filmdragerade tabletter
Metronidazol EQL Pharma 400 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg respektive 400 mg metronidazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

200 mg filmdragerade tabletter: Vita, runda, Ø ca 9 mm.

400 mg filmdragerade tabletter: Vita, kapselformade, mått ca 17 x 7 mm.

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 administreringssätt

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

Dosering

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 200 mg 3 gånger dagligen under 7 dagar eller 400 mg 2 gånger dagligen under 5-7 dagar.

Vid de enstaka tillfällen då tabletterna ger gastrointestinala besvär kan man vid kolpitbehandling istället ge 1 vagitorium dagligen under 7-14 dagar. I svårare fall av vaginal trikomonasinfestation rekommenderas kombinationsbehandling: Peroralt enligt något av alternativen ovan samt 1 vagitorium dagligen under 7-14 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 behandlingsskuren 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 den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot imidazolderivat.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock; se även avsnitt 4.8) måste behandlingen med metronidazol omedelbart avbrytas och etablerad akutbehandling påbörjas.

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) (se avsnitt 4.8). Metronidazol EQL Pharma bör användas med försiktighet vid aktiva eller svåra kroniska perifera och centrala sjukdomar i nervsystemet, då risk för neurologisk försämring kan föreligga.

Metronidazol EQL Pharma skall användas med försiktighet vid hepatisk encefalopati.

Metronidazol EQL Pharma 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 ett dygn efter avslutad behandling med Metronidazol EQL Pharma.

Nedsatt leverfunktion

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.

Allvarliga hudbiverkningar (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med metronidazol. Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller AGEP uppträder, ska behandlingen med Metronidazol EQL Pharma omedelbart avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Amiodaron: Förlängning av QT-intervallet och Torsade de pointes har rapporterats vid samtidig behandling med metronidazol och amiodaron. Det rekommenderas att övervaka QT-

intervallet med EKG hos patienter som får denna kombinationsbehandling. Patienter som behandlas polikliniskt ska uppmanas att omedelbart kontakta läkaren om symtom på Torsade de pointes uppträder, såsom yrsel, hjärklappning och synkopé.

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

Warfarin: Samtidig behandling med metronidazol kan potentiera 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.

Mykofenolatmofetil: Ämnen som förändrar mag-tarmfloran (t.ex. antibiotika) kan minska den orala biotillgängligheten hos mykofenolsyraprodukter. Noggrann klinisk övervakning och laboratorieövervakning för bevis på minskad immunsuppressiv effekt av mykofenolsyra rekommenderas vid samtidig behandling med antiinfektionsmedel.

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.

Takrolimus: Ökade blodkoncentrationer av takrolimus har rapporterats vid samtidig behandling med metronidazol. Blodnivån av takrolimus samt njurfunktionen bör kontrolleras ofta och dosen justeras därefter, särskilt efter initiering eller avbrytande av metronidazolbehandling hos patienter som är stabiliserade på sin takrolimusbehandling.

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 en dag efter avslutad behandling med Metronidazol EQL Pharma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metronidazol passerar placenta. Det finns begränsad mängd data från användningen av metronidazol i gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Metronidazol rekommenderas inte under graviditet och inte till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Metronidazol utsöndras i bröstmjolk. Amning bör avbrytas under behandling med Metronidazol EQL Pharma. Efter avslutad behandling bör amning inte återupptas förrän efter ytterligare 3 dagar.

Fertilitet

Kliniska fertilitetsdata saknas.

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

Frekvenserna i tabellen nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Mindre vanliga: Superinfektioner med candida (t.ex. könssjukdomar)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: Leukopeni. Sällsynta: Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni.
Immunsystemet	Sällsynta: Angioödem. Anafylaktisk chock.
Psykiska störningar	Sällsynta: Hallucinationer och konfusion. Ingen känd frekvens: Sänkt stämningsläge.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta: Perifer sensorisk neuropati, krampanfall, parestesi, yrsel, huvudvärk (se avsnitt 4.4). Mycket sällsynta: 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	Sällsynta: Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, försämrad synskärpa. Ingen känd frekvens: Optisk neuropati/neurit.
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens: försämrad hörsel/hörselförsämring (inklusive sensorineural), tinnitus.
Magtarmkanalen	Vanliga: Diffusa intestinala intoleranssymtom, metallisk smak.

	Sällsynta: Pankreatit, kräkningar, diarré, oral mukosit, epigastralgi, illamående, anorexi, smakförändringar. Ingen känd frekvens: Tungmissfärgning/beläggning .
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta: Kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland med gulsot.
Hud och subkutanvävnad	Sällsynta: 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	Sällsynta: Mörkfärgning av urinen.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta: Feber.
Undersökningar	Sällsynta: 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 via Läkemedelsverket (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: 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 understödjande 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. Metronidazol är en prodrug. Under anaeroba förhållanden bildas det nitrosoradikaler som agerar på DNA då metronidazol reagerar med mikrobiellt pyruvat-ferreredoxin-oxidoreduktas. Nitrosoradikalerna bildar addukter med DNA-baspar, vilket leder till att DNA går sönder och cellerna dör.

Brytpunkter

MIC-brytpunkter enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (version 11.0, 01-01-2021) är följande:

	MIC breakpoints (mg/L)	
	S≤	R>
Grampositiva anaerober ¹	4	4
Gramnegativa anaerober	4	4
<i>Clostridioides difficile</i>	2	2
<i>Helicobacter pylori</i>	8	8

¹ Förutom *Clostridioides difficile*

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Peptostreptokocker <i>Clostridium</i> inklusive <i>Clostridium perfringens</i> och <i>Clostridioides 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

Mutagen och tumorigen potential

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 Metronidazol EQL Pharma utöver gängse behandlingstid noggrant övervägas (se avsnitt 4.2).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfat

Majsstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg tabletter:

Blister PVC/PVD/Al med 21 tabletter

400 mg tabletter:

Blister PVC/PVD/Al med 14, 20 respektive 30 tabletter

Plastburk HDPE med polypropenlock med 100 respektive 105 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg tabletter: 57936

400 mg tabletter: 57937

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2019-05-28

Datum för förnyat godkännande: 2024-05-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-28