

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FLAGYL 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 400 mg metronidatsolia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen  
Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen, 18,0 x 8,1 mm, kalvopäällysteinen, jakourteeton, päällä merkintä FLAGYL 400.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Metronidatsoli on tarkoitettu aikuisille ja lapsille seuraaviin käyttöaiheisiin:  
Anaerobiset infektiot. Sekä naisten että miesten trikomonasinfektiot, bakterielli vaginoosi, giardiasis (lambliaosis), gingivitis ulcerativa acuta. Crohnin tauti. Clostridium difficile aiheuttama ripuli. Amebiaasi. Helicobacter Pylorin häätöhoidossa tulee metronidatsolia käyttää aina yhdessä jonkin muun sopivan mikrobilääkityksen ja protonipumpun inhibiittorin kanssa.

Käyttörajoitus: Crohnin taudin hoitoon ja yleensä pitkäaikaiskäyttöön vain sisätautien, kirurgian sekä lastentautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

Antibiioittihoidon toteutuksessa on huomioitava antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### ***Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito***

Hoidon kesto riippuu kliinisestä ja bakteriologisesta tilanteesta.

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:* Annostus on 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

*Lapset yli 8 viikkoa ja alle 12 v:* Tavallinen vuorokausiannos on 20–30 mg/kg kerta-annoksena tai 7,5 mg/kg joka 8. tunti. Vuorokausiannos voidaan nostaa 40 mg:aan/kg infektion vaikeusasteesta riippuen.

*Lapset alle 8 viikkoa:* 15 mg/kg kerta-annoksena vuorokaudessa tai 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Hoidon kesto on tavallisesti 7 vuorokautta.

Vastasyntyneillä, jotka ovat syntyneet ennen 40. raskausviikkoa, metronidatsoli saattaa kerääntyä elimistöön ensimmäisten elinviikkojen aikana, siksi seerumin metronidatsolipitoisuuksia olisi hyvä seurata muutaman hoitovuorokauden jälkeen.

### **Anaerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden ehkäisy**

Kirurgisten infektioiden ehkäisy ja hoito:

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:* 2000 mg kerta-annoksena leikkausta edeltävänä päivänä, sitten 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

*Lapset alle 12 v:* 20–30 mg/kg kerta-annoksena 1–2 tuntia ennen leikkausta.

*Vastasyntyneet, jotka ovat syntyneet ennen 40. raskausviikkoa:* 10 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

### **Helicobacter pylori -infektio**

Helicobacter pylori -infektion hoidossa tulee huomioida käytössä olevat hoitosuosituksot.

Metronidatsolia käytetään yhdistelmähoidossa. Hoidon kesto on yksi viikko. Hoitoresistensseissä infektioidissa käytetään kahden viikon hoitoa.

*Ensisijainen hoito:*

amoksisilliini 1 g x 2 (penisilliinille yliherkille tetrasykliini 500 mg x 4)

metronidatsoli 400 mg x 3

omepratsoli 20 mg x 1–2, lansopratsoli 30 mg x 1–2 tai pantopratsoli 40 mg x 1–2.

*Toissijainen hoito:*

tetrasykliini 500 mg x 4 tai amoksisilliini 1 g x 2

vismuttisubstitraatti 120 mg 2 x 2

metronidatsoli 400 mg x 3

protonipumpun estäjä annoksin kuten edellisessä kohdassa esitetty (ks. ensisijainen hoito)

*Pediatriset potilaat:*

Yhdistelmähoidossa 20 mg/kg/vrk, enintään 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

Viralliset hoitosuosituksot tulee huomioida ennen hoidon aloittamista.

### **Trikomonasinfektio**

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:* Annostus on 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan tai 2000 mg kerta-annoksena (viisi 400 mg:n Flagyl-tablettia).

Parhaaseen mahdolliseen hoitotulokseen päästään kuitenkin tablettien ja emätinpuikkojen yhdistelmähoidolla:

Suun kautta annettavan lääkityksen lisäksi 1 Flagyl 500 mg emätinpuikko iltaisin emättimeen 10 vuorokautta.

Reinfektion välttämiseksi suositellaan miehen samanaikaista hoitoa: Flagyl 400 mg tabletti aamuin illoin 5 vuorokautta tai 5 Flagyl 400 mg tablettia (2000 mg) kerta-annoksena.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* 40 mg/kg kerta-annoksena tai 15–30 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 kerta-annokseen 7 vuorokauden ajan, vuorokausiannos enintään 2000 mg.

### **Bakterielli vaginoosi**

*Aikuiset:* 400 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokautta tai

5 Flagyl 400 mg:n tablettia (2000 mg) hoidon 1. ja 3. päivänä. Flagyl-emätinpuikko iltaisin emättimeen 7 päivän ajan.

*12–18-vuotiaat lapset:* 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan tai 2000 mg kerta-annoksena.

### **Crohnin tauti**

*Aikuiset:* 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai yksilöllinen annostus.

*Lapset:* 15 mg/kg/vrk tai yksilöllinen annostus.

#### ***Clostridium difficile* aiheuttama ripuli**

*Aikuiset:* 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* 7,5 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan.

#### ***Giardiaasi***

*Aikuiset:* 1200 mg kerta-annoksena kolmena peräkkäisenä päivänä.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* 7,5 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa.

#### ***Amebiaasi***

*Aikuiset:* 400–800 mg 3 kertaa vuorokaudessa 7–10 vuorokauden ajan.

*Lapset:* 35–50 mg/kg/vrk jaettuna 3 kerta-annokseen 5–10 vuorokauden ajan, enintään 2400 mg vuorokaudessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Varoitukset**

Metronidatsolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen vaikea ääreis- tai keskushermoston sairaus neurologisten oireiden pahenemisriskin vuoksi.

Potilaita pitää neuvota pidättäytymään alkoholin käytöstä metronidatsolihoiton aikana ja vähintään yhtenä päivänä sen jälkeen disulfiraamin kaltaisen (antabus) reaktion vuoksi.

Maksatoksisuus potilailla, joilla on Cockaynen oireyhtymä:

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

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

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita tai merkkejä ilmenee, Flagyl-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

Metronidatsoli saattaa aiheuttaa häiriöitä tietyntyyppisissä verestä tehtävissä määrityksissä (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], laktaattidehydrogenaasi [LDH], triglyseridit, glukoosi), mikä saattaa johtaa väärin negatiivisiin tai poikkeavan mataliin tuloksiin. Nämä analyysit perustuvat ultraviolettiäteilyn absorbanssin vähenemiseen, joka johtuu

nikotiinihappoamidiadeniininukleotidin pelkistyneen muodon (NADH) hapettumisesta nikotiinihappoamidiadeniininukleotidiksi (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-valmisteiden 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, kierto- ja kouristuskohtaukset).

Flagyl-valmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta silloin kun potilaalla on maksaperäinen enkefalopatia.

Potilaalle pitää kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (metronidatsolin metaboliitti).

### **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 on käytettävä varoen metronidatsolihoiton aikana ja ainakin yhden päivän ajan sen päätyttyä 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 muutetaan metronidatsolihoiton aikana.

Litium: Litiumin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua metronidatsolin vaikutuksesta. Plasman litiumia, kreatiniinia ja elektrolyyttejä on seurattava silloin 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.

Fenytosiini 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**

Vaikkakaan metronidatsoli ei ole osoittautunut teratogeeniseksi eläimillä ja ihmisillä suoritetuissa tutkimuksissa, sitä ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen eikä 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

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat diffuusit suolistovaivat (n. 5–10 %). Korkeat annokset ja pitkäaikaishoito lisäävät haittavaikutusriskiä.

Lapsille ilmaantuvien haittavaikutusten yleisyys, laatu ja vakavuus ovat samaa luokkaa kuin aikuisilla.

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).

	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>		Agranulosytoosi, neutropenia, trombositopenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Anafylaktinen sokki	Angioedeema
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Psykoottisia häiriöitä mukaan lukien sekavuus, hallusinaatiot, masentuneisuus
<b>Hermosto</b>		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.
<b>Silmät</b>			Ohimenevät näköhäiriöt kuten diplopia, myopia, näön hämärtyminen, näön heikentyminen, muutoksia värinäössä Näköhermon sairaus / tulehdus.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Kuulon heikkeneminen/ kuulon menetys (myös sensorineuraalinen), tinnitus
<b>Sydän</b>			QT-ajan pidentymistä on raportoitu erityisesti silloin, kun metronidatsolia on annettu samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa.
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Haimatulehdus (korjaantuva)		Epigastriumin kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun limakalvojen tulehdus, makuhäiriöt, ruokahaluttomuus, kielen

			värinmuutos / karhea kieli
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksaentsyymien (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi) lisääntyminen, kolestaattinen tai sekamuotoinen hepatiitti ja hepatoseellulaarinen maksavaurio, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta	Maksansiirron vaatineita maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu ilmenneen potilaille, joita hoidettiin metronidatsolilla ja samanaikaisesti muilla antibiooteilla.
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Märkärakkulaisten iho-oireiden puhkeaminen	Ihottuma, kutina, kuumotus, urtikaria, lääkeihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yksittäisiä suun kautta otettuja metronidatsoliannoksia, jotka enimmillään ovat olleet 12 g, on ilmoitettu itsemurhayritysten ja tahattoman yliannostuksen yhteydessä. Oireina ilmeni vain oksentelua, ataksiaa ja vähäistä desorientaatiota.

Spesifistä antidoottia metronidatsolin yliannostuksessa ei ole.

**Hoito:** Tarvittaessa lääkehiilen anto ja vatsahuuhtelu. Muutoin oireenmukainen hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nitroimidatsolijohdokset, ATC-koodi: P01AB01

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 anaerobeihin 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. Resistenssimekanismit on esitetty mainittujen kantojen kyvyttömyyttä kehittää riittävä redox-potentiaali metronidatsolin pelkistämiseksi. Esitettyä resistenssimekanismita tukevat havainnot, joissa resistentit kannat on saatu koeolosuhteissa jälleen metronidatsolille herkiksi pitämällä niitä muutamia tunteja anaerobisissa olosuhteissa.

Myös metronidatsolille resistenttejä trikomonas-kantoja on kuvattu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Metronidatsoli imeytyy hyvin oraalisesti annettuna, bioavailabiliteetti lähenee 100 %:a. Oraalisen 400 mg kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus seerumissa on keskim. 8–12 mikrog/ml ja se saavutetaan 1–2 tunnissa.

Metronidatsoli biotransformoituu elimistössä oksidatiivisen metabolian kautta. Metaboliiteista ns. hydroksimetaboliitilla on metronidatsolin tavoin antimikrobiaktiiviteettia. Farmakokineettisissa tutkimuksissa on havaittu, että 30 % muuttumattomasta metronidatsolista esiintyy hydroksimetaboliittina muutaman hoitopäivän jälkeen ja että 1500 mg metronidatsoli-kerta-annoksen jälkeen hydrometaboliitin huippupitoisuudet ovat 9–10 mikrog/ml luokkaa. Metronidatsoli sitoutuu plasman proteiineihin n. 20 %:sti.

Metronidatsolin puoliintumisaika seerumissa on 8 tuntia, hydroksimetaboliitin 9–13 tuntia. Metronidatsoli jakaantuu nopeasti ja helposti eri kudoksiin, joissa saavutetaan lähes samat pitoisuudet kuin seerumissa. Terapeuttisia metronidatsolikudospitoisuuksia on todettu luussa ja lantioelimissä, siemennesteessä, sapessa, maksassa, syljessä, infektoituneen keskikorvan ja empyemanesteessä. Metronidatsoli läpäisee helposti veri-aivoesteen. Metronidatsoli erittyy pääasiassa virtsaan sekä muuttumattomana (n. 50 %) että useina metaboliitteina. Metronidatsoli erittyy myös äidinmaitoon. Hemodialyysi poistaa tehokkaasti metronidatsolin ja hydroksimetaboliitin.

## 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 lisääntyntä 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 mutageenisestä vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisestä vaikutuksesta. Näistä syistä Flagyl-valmisteen käyttöä pitäisi harkita tarkkaan, silloin kun hoitajakso on pitkä (ks. kohta 4.4).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumvetyfosfaatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi (Pharmacoat 615)  
Makrogoli  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Pakkaus on muovi / alumiini -läpipainopakkaus.  
Pakkaus koot ovat 10 ja 30 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenk uja 1  
02100 Espoo



**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

6941

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 9.10.1974

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.4.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.12.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

FLAGYL 400 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mg metronidazol.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett  
Vit eller nästan vit, kapselformad, 18,0 x 8,1 mm, filmdragerad, utan skåra, märkt FLAGYL 400.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Metronidazol är avsett för vuxna och barn vid följande indikationer:  
Anaeroba infektioner. Trikomonasinfektioner både hos kvinnor och män, bakteriell vaginos, giardiasis (lambliasis), gingivitis ulcerativa acuta. Crohns sjukdom. Diarré orsakad av *Clostridium difficile*. Amöbiasis. Vid erakideringsbehandling av *Helicobacter pylori* ska metronidazol alltid användas i kombination med något annat lämpligt antimikrobiellt läkemedel och protonpumpshämmare.

Begränsad användning: För behandling av Crohns sjukdom och allmänt för långtidsanvändning endast på ordination av specialistläkare i invärtes medicin, kirurgi eller pediatrik.

Vid behandling med antibiotika ska officiella och lokala anvisningar för ändamålsenlig användning av antimikrobiell läkemedelsbehandling beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### ***Behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier***

Behandlingstiden beror på den kliniska och bakteriologiska situationen.

*Vuxna och barn över 12 år:* Dosen är 400 mg 3 gånger dagligen.

*Barn över 8 veckor och under 12 år:* Den vanliga dagliga dosen är 20–30 mg/kg som engångsdos eller 7,5 mg/kg var 8:e timme. Den dagliga dosen kan ökas till 40 mg/kg beroende på infektionens svårighetsgrad.

*Barn under 8 veckor:* 15 mg/kg som daglig engångsdos eller 7,5 mg/kg var 12:e timme.

Behandlingstiden är vanligen 7 dagar.

Hos nyfödda, som fötts före 40:e graviditetsveckan kan metronidazol ansamlas i kroppen under de första levnadsveckorna och därför bör metronidazolnivån i serum följas upp efter några behandlingsdagar.

### ***Profylax mot infektioner orsakade av anaeroba bakterier***

Profylax mot och behandling av kirurgiska infektioner:

*Vuxna och barn över 12 år:* 2 000 mg som engångsdos dagen före operationen och sedan 400 mg 3 gånger dagligen.

*Barn under 12 år:* 20–30 mg/kg som engångsdos 1–2 timmar före operationen.

*Nyfödda som fötts före 40:e graviditetsveckan:* 10 mg/kg som engångsdos före operationen.

### ***Helicobacter pylori-infektion***

Vid behandling av *Helicobacter pylori*-infektion ska aktuella behandlingsrekommendationer följas.

Metronidazol används vid kombinationsbehandling. Behandlingstiden är en vecka. Vid behandlingsresistenta infektioner används två veckors behandlingstid.

#### *Primärbehandling:*

amoxicillin 1 g x 2 (för penicillinöverkänsliga tetracyklin 500 mg x 4)

metronidazol 400 mg x 3

omeprazol 20 mg x 1–2, lansoprazol 30 mg x 1–2 eller pantoprazol 40 mg x 1–2.

#### *Sekundärbehandling:*

tetracyklin 500 mg x 4 eller amoxicillin 1 g x 2

vismutsucitrat 120 mg 2 x 2

metronidazol 400 mg x 3

protonpumpshämmare med de doser som anges ovan (se primärbehandling)

#### *Pediatrisk population:*

Vid kombinationsbehandling 20 mg/kg/dag, högst 400 mg 2 gånger dagligen under 7–14 dagar.

Officiella behandlingsrekommendationer ska beaktas innan behandlingen påbörjas.

### ***Trikomonasinfektion***

*Vuxna och barn över 12 år:* Dosen är 400 mg 2 gånger dagligen under 5–7 dagar eller 2 000 mg som engångsdos (fem 400 mg Flagyl-tabletter).

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

Förutom läkemedel som ges via munnen även 1 Flagyl 500 mg vagitorium i slidan varje kväll under 10 dagar.

För att undvika reinfektion rekommenderas att den manliga partnern behandlas samtidigt: 1 Flagyl 400 mg tablett morgon och kväll under 5 dagar eller 5 Flagyl 400 mg tabletter (2 000 mg) som engångsdos.

*Barn under 12 år:* 40 mg/kg som engångsdos eller 15–30 mg/kg/dag uppdelad på 2–3 engångsdoser under 7 dagar, högsta dagliga dos 2 000 mg.

### ***Bakteriell vaginos***

*Vuxna:* 400 mg 2–3 gånger dagligen under 5–7 dagar eller

5 Flagyl 400 mg tabletter (2 000 mg) den 1:a och 3:e dagen under behandlingen. Flagyl-vagitorium i slidan varje kväll under 7 dagar.

*Barn 12–18 år:* 400 mg 2 gånger dagligen under 5–7 dagar eller 2 000 mg som engångsdos.

### ***Crohns sjukdom***

*Vuxna:* 400 mg 2 gånger dagligen eller individuell dosering.

*Barn:* 15 mg/kg/dag eller individuell dosering.

### ***Diarré orsakad av Clostridium difficile***

*Vuxna:* 400 mg 3 gånger dagligen under 7–14 dagar.

*Barn under 12 år:* 7,5 mg/kg 3 gånger dagligen under 7–14 dagar.

### ***Giardiasis***

*Vuxna:* 1 200 mg som engångsdos under tre dagar i följd.

*Barn under 12 år:* 7,5 mg/kg 3 gånger dagligen.

### ***Amöbiasis***

*Vuxna:* 400–800 mg 3 gånger dagligen under 7–10 dagar.

*Barn:* 35–50 mg/kg/dag uppdelad på 3 engångsdoser under 5–10 dagar, högst 2 400 mg dagligen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot imidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### **Varningar**

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 ökar betydligt 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).

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och 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 akut generaliserad exantematös pustulos uppträder, ska behandlingen med Flagyl omedelbart avslutas.

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 absorptions, 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 övervägas noga.

Om metronidazol av tvingande skäl måste användas under en längre tid än rekommenderas, 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 ska användas med försiktighet för patienter med hepatisk encefalopati.

Patienten ska informeras om att metronidazol kan mörkfärga urin (metabolit av metronidazol).

## **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 användas med försiktighet under metronidazolbehandlingen och minst ett dygn efter avslutad behandling på grund av disulfiramreaktion (antabusreaktion) (rodnad, kräkningar, takykardi).

Orala antikoagulantia (warfarintyp): potentierad 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.

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**

Även om metronidazol inte har visat sig vara teratogent i studier på djur och människa, ska det inte användas under graviditetens första trimester eller 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**

Diffusa tarmbesvär är vanligaste biverkningar (ca 5–10 %). Höga doser och långvarig behandling ökar risken för biverkningar.

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

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
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni	
<b>Immunsystemet</b>		Anafylaktisk chock	Angioödem
<b>Psykiska störningar</b>			Psykiska störningar, inklusive konfusion, hallucinationer, depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Encefalopati (t.ex. förvirring) och subakut cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, nedsatt gångförmåga, nystagmus, tremor), som kan försvinna när läkemedlet sätts ut.	Perifer sensorisk neuropati, huvudvärk, krampanfall, yrsel. Aseptisk meningit, rotatorisk yrsel.
<b>Ögon</b>			Övergående synförändringar som diplopi, myopi, dimsyn, nedsatt syn, förändringar i färgseende. Synnervssjukdom/-inflammation.
<b>Öron och balansorgan</b>			Hörseförlust/hörselförlust (inklusive sensorineural), tinnitus
<b>Hjärtat</b>			QT-förlängning har rapporterats, särskilt vid administrering av metronidazol tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.
<b>Magtarmkanalen</b>	Pankreatit (reversibel)		Epigastralgi, illamående, kräkningar, diarré, oral mukositis, smakförändringar, aptitlöshet, tungmissfärgning/beläggning
<b>Lever och gallvägar</b>		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.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Pustulösa hudsymtom	Hudutslag, klåda, vallningar, urtikaria, läkemedelsutslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
<b>Allmänna symtom</b>			Feber

<b>och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
--	--	--	--

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 syndrome (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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Enskilda orala metronidazoldoser, högst 12 g, har rapporterats i samband med självmordsförsök och oavsiktlig överdosering. Symtom var kräkningar, ataxi och lindrig desorientering.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av metronidazol.

**Behandling:** Vid behov medicinskt kol och magsköljning. Annars symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nitroimidazolderivat, ATC-kod: P01AB01

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 riktar 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 resistenta mot metronidazol, även om t.ex. resistenta *Bacteroides fragilis*-stammar har sporadiskt rapporterats. *Helicobacter pylori*-stammar som är resistenta mot metronidazol är mycket vanligare än resistenta *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 resistenta stammar har åter blivit känsliga för metronidazol efter att de hållits i anaeroba förhållanden i några timmar.

Även *Trichomonas*-stammar som är resistenta mot metronidazol har rapporterats.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metronidazol absorberas väl vid oralt intag, biotillgängligheten är närmare 100 %. Efter oral 400 mg engångsdos är maximal serumkoncentration i genomsnitt 8–12 mikrogram/ml och uppnås inom 1–2 timmar.

Metronidazol metaboliseras i kroppen genom oxidativ metabolism. Av metaboliterna har s.k. hydroximetabolit antimikrobiell aktivitet liksom metronidazol. Farmakokinetiska studier har visat att 30 % av oförändrat metronidazol förekommer som hydroximetabolit efter några behandlingsdagar och att den maximala koncentrationen av hydroximetabolit efter 1 500 mg engångsdos metronidazol är ungefär 9–10 mikrog/ml. Metronidazol binds till plasmaproteiner till ca 20 %.

Halveringstiden för metronidazol i serum är 8 timmar, för hydroximetabolit 9–13 timmar. Metronidazol distribueras snabbt och lätt i olika vävnader där nästan samma koncentrationer uppnås som i serum. Terapeutiska vävnadskoncentrationer av metronidazol har konstaterats i skelettet och bäckenorgan, sädesvätska, galla, lever, saliv, infekterat mellanöra och empyemvätska. Metronidazol passerar lätt över blod-hjärnbarriären. Metronidazol utsöndras främst i urinen både som oförändrat (ca 50 %) och som flera metaboliter. Metronidazol utsöndras också i bröstmjolk. Hemodialys eliminerar effektivt metronidazol och hydroximetabolit.

## 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 mutagen 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 bör användning av Flagyl övervägas noga vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat

Majsstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat

Hypromellos (Pharmacoat 615)

Makrogol



Talk

## **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**

Förpackningen är en plast/aluminiumblisterförpackning.

Förpackningsstorlek: 10 och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Oy  
Norrskensgränd 1  
02100 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

6941

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet 9.10.1974

Datum för den senaste förnyelsen: 16.4.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02.12.2022