1. LEGEMIDLETS NAVN

Flagyl 500 mg vagitorier

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver vagitorie inneholder: metronidazol 500 mg.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vagitorier

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Infeksjoner fremkalt av *Trichomonas vaginalis*.
Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Trichomonas vaginalis: Se preparatomtalen for Flagyl tabletter eller Flagyl mikstur. Flagyl vagitorier brukes som kombinasjonsbehandling sammen med Flagyl tabletter/mikstur ved *alvorlige tilfeller* av *Trichomonas vaginalis:* 1 vagitorie daglig i 10 dager + 1 tablett à 200 mg/5 ml mikstur 3 ganger daglig i 7 dager eller 1 vagitorie daglig i 10 dager + 5 tabletter à 400 mg/50 ml mikstur som enkeltdose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av alkohol samtidig med metronidazol og minst 1 dag etter avsluttet behandling må frarådes pga. fare for disulfiramlignende (Antabus) effekt. Risiko for karsinogen effekt ved langtidsbehandling kan ikke utelukkes. Kreftrisiko hos mennesker er foreløpig ikke påvist, men det bør utvises forsiktighet med langtidsbruk og hyppig behandling. Unødig bruk av preparatet bør unngås. Bør brukes med forsiktighet ved aktiv eller kronisk perifer eller sentralnervøs lidelse pga risiko for forverrelse av nevrologiske symptomer. Ved langtidsbehandling og ved behandling med høye doser bør blodbildet, spesielt antall leukocytter, kontrolleres og man bør være oppmerksom på eventuell perifer eller sentral nevropati (slik som parestesier, ataksi, svimmelhet, vertigo og krampelignende tilstander). Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med hepatisk encefalopati. Ved mistanke om syfilis bør behandling med metronidazol utsettes til klar diagnose foreligger. Det bør informeres om at metronidazol kan gjøre urinen mørkere (skyldes metabolitten som utskilles i urinen). Samtidig bruk av Flagyl vagitorier og kondom eller pessar kan øke risikoen for brist av lateksen. Fertile kvinner, se pkt. 4.6.

Det er rapportert tilfeller om alvorlig hepatotoksisitet/akutt leversvikt hos pasienter med Cockayne syndrom etter bruk av produkter som inneholder metronidazol til systemisk bruk. Dette inkluderer fatale tilfeller med hurtig sykdomsdebut etter behandlingsstart. I denne pasientgruppen bør metronidazol ikke brukes med mindre nytten anses for å veie opp for risikoen og dersom det ikke finnes andre alternative behandlinger. Leverfunksjonstester må utføres rett før start av behandlingen, under behandlingen og etter behandlingsslutt helt til leverfunksjonen er innenfor normalområdet, eller

har returner til utgangsverdien. Dersom leverfunksjonstestene viser en tydelig økning under behandling, bør legemidlet seponeres (se pkt. 4.8).

Pasienter med Cockayne syndrom bør rådes til å informere legen sin om symptomer på potensiell leverskade så raskt som mulig og slutte å ta metronidazol.

Tilfeller av alvorlige bulløse hudreaksjoner som Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert for metronidazol (se pkt 4.8). Hvis symptomer eller tegn på en eller flere av disse tilstandene er tilstede må behandlingen med Flagyl avbrytes straks.

Påvirkning av laboratorietester
Metronidazol kan påvirke enkelte analyser som utføres på blodprøver (alaninaminotransferase [ALAT], aspertataminotransferase [ASAT], laktatdehydrogenase [LDH], triglyserider, glukose), og kan føre til falsk negativ eller unormalt lavt resultat. Disse analyseresultatene er basert på redusert ultrafiolett absorbans, noe som oppstår når nikotinamid-adenin-dinukleotidhydrid (NADH) oksideres til nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD). Interferensen skjer på grunn av likhet i absorpsjonstoppen for NADH (340 nm) og metronidazol (322 nm) ved pH 7.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med alkohol kan gi disulfiramlignende effekt. Forvirringstilstander og psykotiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som har brukt metronidazol og disulfiram samtidig.

Metronidazol kan gi økt effekt av warfarin. Ved samtidig behandling bør protrombin-tiden monitoreres hyppigere og antikoagulasjons-behandlingen justeres.

Metronidazol kan gi økt plasmakonsentrasjon av litium. Plasma konsentrasjonene av litium, kreatinin og elektrolytter bør monitoreres mens pasienten får metronidazol. Barbiturater kan minske effekten av metronidazol.

Metronidazol kan gi økt serumkonsentrasjon av cyklosporin. Serum cyklosporin og serumkreatinin bør monitoreres hvis samtidig behandling er nødvendig.

Metronidazol kan gi redusert clearance av 5-fluorouracil og dermed økt toksisitet.

Metronidazol kan øke plasmakonsentrasjonen av busulfan og dermed føre til alvorlig toksisitet av busulfan.

Legemidler som kan gi forlenget QT-intervall
Forlengelse av QT-intervall er rapportert, spesielt når metronidazol ble administrert sammen med legemidler som kan gi forlenget QT-intervall.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Metaanalyser som inkluderte 200 000 kvinner har ikke vist noen sammenheng mellom bruk av metronidazol i 1. trimester og forekomst av misdannelser. Metronidazol er vist å være mutagent i bakterier og karsinogent i gnagere. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Metronidazol skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke anses som helt nødvendig.

Amming: Metronidazol skilles ut i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er 20 % av systemisk tilgjengelig dose. Metronidazol vagitorier skal brukes med forsiktighet under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at preparatet kan gi forvirring, svimmelhet, vertigo, hallusinasjoner,

synsforstyrrelser og kramper som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes og man bør da ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Høye doser og langtidsbehandling øker risikoen for bivirkninger.

Følgende bivirkninger er observert, men frekvensen er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Gastrointestinale sykdommer: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré og smaksforandringer. Oral mukositt. Anoreksi. Reversible tilfeller av pankreatitt. Tungebelegg («hårete» tunge), misfarging av tungen som kan skyldes Candida-arter.
Forstyrrelser i immunsystemet: Angioødem, anafylaktisk sjokk.
Nevrologiske sykdommer: Perifer sensorisk neuropati. Krampeanfall, hodepine, svimmelhet. Encefalopati (for eksempel forvirring) og subakutt cerebralt syndrom (for eksempel ataksi, dysartri, endret ganglag, nystagmus og tremor) som kan resultere i seponering. Aseptisk meningitt, vertigo.
Psykiatriske lidelser: Psykotiske reaksjoner, forvirring og hallusinasjoner. Nedstemthet.
Øyesykdommer: Forbigående synsforstyrrelser som diplopi og myopi, sløret syn, uskarpt syn, endringer i fargesyn. Optisk nevropati/nevritt.
Sykdommer i øre og labyrint:
Nedsatt hørsel/hørselstap (inkludert sensorinevralt). Tinnitus.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Agranulocytose, trombocytopeni og nøytropeni. Forbigående leukopeni.
Sykdommer i lever og galleveier: Det er rapportert økte leverenzymer (ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase), kolestatisk hepatitt, andre varianter av hepatitt og hepatocellulær leverskade noen ganger med gulsott. Et tilfelle av leversvikt som førte til levertransplantasjon har blitt rapportert hos en pasient behandlet med metronidazol i kombinasjon med andre antibiotika. Tilfeller av alvorlig irreversibel levertoksisitet/akutt leversvikt, inkludert tilfeller med fatalt utfall og svært rask inntredelse etter oppstart av systemisk behandling med metronidazol har blitt rapportert hos pasienter med Cockayne syndrom (se pkt. 4.4).
Hud- og underhudssykdommer: Urtikaria, eksantem, kløe, pustuløse utbrudd, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt 4.4). Fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption). Erythema multiforme. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Feber.
Sykdommer i nyre og urinveier: Mørkfarging av urin.
Hjertesykdommer: Det er rapportert forlenget QT-intervall, spesielt når metronidazol ble administrert sammen med legemidler som kan gi forlenget QT-intervall.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiver og antiseptika til gynekologisk bruk,
ATC-kode: G01A F01

Virkningsmekanisme: Bactericid/protozocid.
Farmakodynamiske effekter: Virkning ovenfor bl.a. *Trichomonas vaginalis* og *Gardnerella Vaginalis*. Påvirker ikke den normale vaginalflora.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon*:* Ca. 20 % biotilgjengelighet i forhold til peroral administrasjon. Maks. plasmakonsentrasjon på 1,9 µg/ml etter administrering av 500 mg som enkeltdose. Terapeutisk serumkonsentrasjon: Gjennomsnittlig trichomonacid-konsentrasjon er 0,5-1,0 µg/ml.
Distribusjon*:* Proteinbinding: 10-15 %. Fordeling: Lipidløselighet med vevspenetrasjon. Passerer blod-hjernebarrieren og passerer inn i abscesser.
Biotransformasjon: Hovedsakelig i leveren med dannelse av biologisk aktiv metabolitt (hydroksymetronidazol, 40-50 %).
Eliminasjon: Hovedsakelig i urin og i noen grad i spytt. Halveringstid: Ca. 6-10 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metronidazol er vist å være karsinogent i studier i mus og rotte. Lignende studier har vist negative resultater i hamster. Epidemiologiske studier i mennesker har ikke vist økt karsinogen risiko. Metronidazol er mutagent i bakterietester *in vitro*. Derimot er mutagen effekt utilstrekkelig dokumentert i *in vitro* studier av celler fra pattedyr samt i *in vivo* studier i gnagere og i mennesker. Noen studier rapporterte mutagene effekter, mens andre studier var negative.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hardfett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

5564

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. april 1970
Dato for siste fornyelse: 18. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

21.04.2023