

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flagyl 400 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: metronidazol 400 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner fremkalt av *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. Bakteriell vaginose. Kan være effektiv ved akutt ulcererende gingivitt (Vincent's angina). Behandling av anaerobe infeksjoner. Profylakse ved colon-/rektum kirurgi. Til behandling av aktiv Morbus Crohn. Ved ulcussykdom til eradikering av *Helicobacter pylori* hos voksne, kombinert med andre antibakterielle midler og vismut/protonpumpehemmer.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tablettene kan deles, men bør pga. vond smak ikke knuses. Tas med rikelig drikke.

Gardnerella vaginalis:

Voksne og barn over 12 år: 400 mg 2 ganger daglig i 5-7 dager eller 2 g (5 tabletter à 400 mg) som enkeltdose til pasient og partner.

Barn 8-12 år: ½ dose.

Trichomonas vaginalis:

Voksne og barn over 10 år: 2 g (5 tabletter à 400 mg) som enkeltdose eller 400 mg 2 ganger daglig i 5-7 dager. Pasient og partner behandles samtidig med samme dose.

Barn under 10 år: 40 mg/kg som én enkeltdose eller 15-30 mg/kg/dag fordelt på 2-3 daglig doser i 7 dager; ikke over 2000 mg/dose.

Kombinasjonsbehandling:

I alvorlige tilfeller kan pasienten behandles med tabletter (eller mikstur) og vagitorier samtidig (5 tabletter à 400 mg som enkeltdose + 1 vagitorie daglig i 10 dager).

Giardia lamblia:

Voksne og barn over 10 år: 2 g (5 tabletter à 400 mg) som enkeltdose i 3 dager eller 1 tablett à 400 mg 3 ganger daglig i 5 dager eller 500 mg 2 ganger daglig i 7-10 dager.

Barn 7-10 år: 1000 mg én gang daglig i 3 dager.

Barn 3-7 år: 600-800 mg 1 gang daglig i 3 dager.

Barn 1-3 år: 500 mg en gang daglig i 3 dager.

Amøbiasis (amøbedysenteri/leverabsess):

Voksne og barn over 10 år: 400-800 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 7-10 år: 200-400 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 3-7 år: 100-200 mg 4 ganger daglig i 5-10 dager.

Barn 1-3 år: 100-200 mg 3 ganger daglig i 5-10 dager.

Anaerobe infeksjoner:

Metronidazol administreres enten alene eller sammen med andre passende antibakterielle midler. Behandlingen tilpasses infeksjonenes alvorlighetsgrad. For intravenøs behandling, se preparatomtalen for Flagyl infusjonsvæske. Intravenøs behandling gis inntil peroral eller rektal dosering kan påbegynnes.

Voksne og barn over 12 år: 1 tablett à 400 mg 3 ganger daglig.

Barn 8 uker - 12 år: Vanlig dose er 20-30 mg/kg daglig som enkeltdose eller i doser à 7,5 mg/kg 3 ganger daglig (8 timers intervall). Daglig dose kan økes til 40 mg/kg, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad. Vanlig behandlingsvarighet er 7 dager.

Barn under 8 uker: 15 mg/kg daglig som enkeltdose eller 7,5 mg/kg 2 ganger daglig (12 timers intervall). Hos nyfødte barn med gestasjonsalder < 40 uker kan metronidazol akkumuleres i første leveuke. Serumkonsentrasjonen bør om mulig kontrolleres etter noen døgns terapi.

Akutt Morbus Crohn:

Individuell dosering.

Voksne og barn over 12 år: Perorale doser ca. 800-1200 mg/døgn. Dosene fordeles på 2 eller 3 doser pr. døgn over en behandlingsperiode på 4-6 måneder. Minste effektive dose bør etterstrebes og døgndosen bør ikke overstige 15 mg/kg/døgn.

Eradikering av Helicobacter pylori:

Voksne: Total døgndose på 800-1200 mg (2-3 tabletter (400 mg)) fordelt på 2-5 doser daglig i 14 dager avhengig av valgt regime: Regime I: metronidazol 400 mg, 3 ganger daglig + tetracyclin HCL/oxytetracyclin 500 mg, 4 ganger daglig + vismut subnitrat 75-150 mg, 4 ganger daglig eller vismut subnitrat 120 mg 4 ganger daglig. Regime II: metronidazol 400 mg, 3 ganger daglig + amocillin 500 mg, 3 ganger daglig + omeprazol 40 mg 1 gang daglig.

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 disulfiramliknende (Antabus) effekt. Risiko for karsinogen effekt ved langtidsbehandling kan ikke utelukkes. Kreftisiko 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 (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). Ved eradikering av *Helicobacter pylori* ved ventrikkul ulcus skal forekomsten av bakterien verifiseres før behandlingen igangsettes. 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 returnert 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], aspartataminotransferase [ASAT], laktatdehydrogenase [LDH], triglyserider, glukose), og kan føre til falsk negativ eller unormalt lavt resultat. Disse analyseresultatene er basert på redusert ultrafiolett absorpsjon, 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 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med alkohol kan gi disulfiramliknende 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 cyclosporin. Serum cyclosporin 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 bør 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 skal derfor ikke brukes under amming med mindre det anses som helt nødvendig.

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 advares om at bivirkninger som forvirring, svimmelhet, vertigo, hallusinasjoner, kramper og synsforstyrrelser kan oppstå, og at bilkjøring og betjening av maskiner bør unngås hvis slike symptomer opptrer.

4.8 Bivirkninger

Høye doser og langtidsbehandling (Mb. Crohn) øker risikoen for bivirkninger.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger er den samme hos barn og voksne.

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 leverenzymmer (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

Det foreligger ingen spesifikk behandling for massiv overdosering. Maveskylling og symptomatisk behandling anbefales. Ukomplisert forløp er beskrevet etter peroralt inntak av doser på 6 g og 12 g.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av amøbesykdommer og andre protozosykdommer, ATC-kode: P01A B01

Virkningsmekanisme: Bactericid/protozocid virkning.

Farmakodynamiske effekter: Virkning ovenfor Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica og en rekke anaerobe bakterier, bl.a. Bacteroides. Metabolitten hydroksymetronidazol er også aktiv. Behandlingseffekten (eradikeringsraten) hos pasienter med

duodenal ulcus beregnes til 95-98 % ved regime I og omtrent 90 % ved regime II. Behandlingseffekten hos pasienter med ventrikkul ulcus er dårligere dokumentert, men er sannsynligvis omtrent 90 % for regime I og noe lavere enn 90 % for regime II.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: God og rask absorpsjon fra tabletter. Terapeutisk serumkonsentrasjon: Tabletter: Etter en enkelt dose på 2 g ble det registrert en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon på 40,0, 5,7 og 0,9 µg/ml etter henholdsvis 1, 24 og 48 timer. Gjennomsnittlig trichomonacid-konsentrasjon er 0,5-1,0 µg/ml.

Distribusjon: Proteinbinding: 10-15 %. Fordeling: Lipidløselighet med vevspermeabilitet. 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 mutagen 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 EGENSKAPER

6.1 Hjelpemidler

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Maisstivelse
Polyvidon K 30
Magnesiumstearat
Pharmacoat 615
Makrogol 400
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter 400 mg: 10 stk., 30 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis Norge AS
Postboks 133
1325 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5945

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. august 1974
Dato for siste fornyelse: 26. mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

21.04.2023