

**10. februar 2023**

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

 **Flagyl, filmovertrukne tabletter (2care4)**

**0. D.sp.nr.**

 2048

**1. Lægemidlets navn**

 Flagyl

**2. kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

 Metronidazol 400 mg

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. Lægemiddelform**

 Filmovertrukne tabletter (2care4).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Metronidazol er indiceret til voksne og børn.

Forebyggelse og behandling af infektioner forårsaget af metronidazolfølsomme mikroorganismer. Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

 Aktiv Morbus Crohn.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 **Infektioner med anaerobe bakterier**

 Voksne: 400 mg 3 gange daglig.

 Børn: 30-50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

 **Akut amøbedysenteri og amøbeleverabsces**

 Voksne: 2 g 1 gang daglig i 3 dage eller 600-800 mg 3 gange daglig i 5-10 dage.

 Børn: 35-50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser i 5 dage.

 **Asymptomatisk intestinal amøbiasis**

 Voksne: 600-800 mg 3 gange daglig i 10 dage.

 Børn: 25-40 mg/kg/døgn fordelt på 2-4 doser i 5-10 dage.

 **Giardiasis**

 Voksne: 2 g 1 gang daglig i 2-3 dage eller 200 mg 3 gange daglig i 7 dage.

 Børn: 25-40 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 7 dage.

 **Trichomoniasis**

 Voksne: 200 mg 2 gange daglig i 6 dage eller 2 g 1 gang.

 **Ulcerøs gingivitis**

 Voksne: 200 mg 3 gange daglig i 3 dage.

 **Uspecifik vaginitis**

 Voksne: 2 g 1. og 3. dag eller 400 mg 2 gange daglig i 7 dage.

 **Morbus Crohn**

 Voksne: 400 mg 2 gange daglig.

 Børn: 15 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

 **Profylaktisk ved operationer med risiko for infektioner med anaerobe bakterier**

 Voksne: 1 g som engangsdosis.

 Børn: 25 mg/kg.

 **Eventuel postoperativ behandling**

 Som angivet ovenfor under: Infektioner med anaerobe bakterier.

 **Nedsat leverfunktion**

 Dosisreduktion ved svær leverinsufficiens.

 Administration

 Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for metronidazol, andre nitroimidazolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Cockaynes syndrom*

Der er rapporteret tilfælde af svær hepatotoksicitet/akut leversvigt, herunder tilfælde med dødeligt udfald og meget hurtig symptomdebut, hos patienter med Cockaynes syndrom, der har fået systemisk behandling med metronidazol. Hos denne population bør metronidazol derfor kun anvendes efter nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, og kun hvis der ikke foreligger en alternativ behandlingsmulighed. Der skal udføres leverfunktionstests umiddelbart før behandlingsstart, under hele behandlingen og efter afslutning af behandling, indtil leverfunktionstestene ligger inden for normalområderne, eller indtil *baseline*-værdierne er nået. Hvis leverfunktionstestene bliver markant forhøjede under behandlingen, bør lægemidlet seponeres.

Patienter med Cockaynes syndrom skal informeres om øjeblikkeligt at kontakte lægen ved ethvert symptom på en mulig leverskade og ophøre med at tage metronidazol.

*Hæmatopoietiske sygdomme*

Forsigtig dosering ved sygdomme i det hæmatopoietiske system og i centralnervesystemet. Ved behandling i længere tid end den sædvanligt anbefalede bør der monitoreres for hæmatologiske bivirkninger (specielt leukopeni).

*Neurologiske symptomer*

Neurologiske bivirkninger som perifer eller central neuropati (såsom paræstesi, ataksi, svimmelhed, krampeanfald).

*Leversygdomme*

Dosisreduktion hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2). Dette er specielt gældende ved hepatisk encefalopati, da metronidazols bivirkninger kan forstærke symptomerne herpå (se pkt. 4.8).

*Alkohol inkl. alkohol i lægemidler*

Samtidig indtagelse af alkohol bør undgås under behandling med metronidazol og 3 dage efter seponering af denne på grund af risiko for en disulfiramlignende reaktion mellem metronidazol og alkohol (se pkt. 4.5). Dette gælder også for alkoholholdige lægemidler, både orale og parenterale lægemiddelformer.

*Lithium*

Ved samtidig behandling med lithium og metronidazol bør der under behandling og i 2-3 uger efter seponering af metronidazol foretages en nøje overvågning af S-lithium, S-creatinin og serumelektrolytter (se pkt. 4.5).

*Hæmodialyse*Metronidazol fjernes under hæmodialyse og bør først indgives, når dialysen er afsluttet.

*Hudreaktioner*

Der er rapporteret tilfælde af svære bulløse hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) med metronidazol (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer symptomer eller tegn på Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller AGEP, så skal behandlingen straks seponeres.

*Generelt*

Patienter bør advares om, at metronidazol kan farve urinen mørk.

Brug af Flagyl til længerevarende behandling bør overvejes nøje (se pkt. 5.3).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Samtidig anvendelse af følgende præparater kan ikke anbefales**

*Alkohol, herunder alkohol i lægemidler*

Mulig mekanisme: Metronidazol hæmmer acetaldehydmetaboliseringen.

Effekt: Disulfiramlignende reaktion (rødme, opkastning, varmefølelse, øget respirationsfrekvens, takykardi). Samtidig brug bør undgås (se pkt. 4.4).

*Amiodaron*

Mulig mekanisme: Metronidazol hæmmer metaboliseringen af amiodaron.

Effekt: Øget risiko for kardiotoksicitet (forlængelse af QTc intervallet, *torsades de pointes*, hjertestop).

*Busulfan*

Metronidazol kan øge plasmakoncentrationen og dermed toksiciteten af busulfan.

*Disulfiram*

Mulig mekanisme: Ukendt.

Effekt: Psykotiske symptomer, konfusion.

**Samtidig anvendelse af følgende præparater kan medføre, at der skal iagttages forholdsregler**

*Colestyramin*

Mulig mekanisme: Reduceret absorption af metronidazol.

Effekt: Reduceret virkning af metronidazol.

*Phenobarbital*

Mulig mekanisme: Øget hepatisk metabolisering af metronidazol.

Effekt: Nedsat plasmakoncentration af metronidazol.

*Phenytoin*

Mulig mekanisme: Hæmning af phenytoinmetabolismen eller mikrosomal induktion af metronidazolmetabolismen.

Effekt: Øget risiko for phenytointoksicitet eller nedsat plasmakoncentration af metronidazol.

*Carbamazepin*

Mulig mekanisme: Ukendt, men metronidazol hæmmer muligvis metaboliseringen af carbamazepin.

Effekt: Metronidazol kan øge serumkoncentrationen af carbamazepin og derved øge risikoen for carbamazepintoksicitet.

*Ciclosporin*

Mulig mekanisme: Metronidazol kan øge serumkoncentrationen af ciclosporin.

S-ciclosporin og S-creatinin bør kontrolleres hyppigt, når samtidig administration er nødvendig.

*Fluorouracil*

Mulig mekanisme: Nedsat clearance af fluorouracil.

Effekt: Forhøjede serumkoncentrationer af fluorouracil og øget risiko for fluorouraciltoksicitet (granulocytopeni, anæmi, trombocytopeni, stomatit, opkastninger).

*Lithium*

Mulig mekanisme: Reduceret renal clearance af lithium.

Effekt: Forhøjet plasmakoncentration af lithium og øget risiko for lithiumtoksicitet (svaghed, tremor, udtalt tørst, konfusion).

Forholdsregler, se pkt. 4.4.

*Sekalealkaloider (f.eks. ergotamin)*

Mulig mekanisme: Metronidazol hæmmer cytochrom P450 3A4 og derved metaboliseringen af sekalealkaloider.

Effekt: Øget risiko for ergotisme (kvalme, opkastninger, vasospastisk iskæmi).

*Tacrolimus*

Mulig mekanisme: Metronidazol hæmmer metabolisering og udskillelse af tacrolimus.

Effekt: Metronidazol kan øge serumkoncentrationen af tacrolimus og derved øge risikoen for tacrolimustoksicitet (nyretoksicitet, hyperglykæmi, hyperkaliæmi).

*Vecuronium*

Effekt: Metronidazol kan forstærke effekten af vecuronium.

*Warfarin*

Mulig mekanisme: Metronidazol hæmmer metaboliseringen af warfarin.

Effekt: Øget effekt af warfarin og derved øget blødningsrisiko.

Ved samtidig behandling bør protrombintiden kontrolleres hyppigt og warfarindosis evt. justeres.

*Laboratorieundersøgelser*

Metronidazol kan påvirke visse analyser af blodprøver som aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), laktatdehydrogenase (LDH), triglycerider og hexokinaseglucose. Værdier på nul kan forekomme.

*Lægemidler der forlænger QT intervallet*

Der er rapporteret tilfælde af QT-forlængelse, især når metronidazol blev administreret samtidig med lægemidler, der har potentiale for at forlænge QT intervallet.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Metronidazol bør kun anvendes under graviditet efter omhyggelig evaluering, og kun hvis lægen anser det for nødvendigt.Metronidazol passerer placenta, og koncentrationen i navlestrengsblodet er den samme som koncentrationen i moderens blod.

Metaanalyser har vist, at der ikke er en øget risiko for teratogenicitet ved brug af metronidazol i første trimester.

*Amning*

Bør så vidt muligt ikke anvendes i ammeperioden. Metronidazol bør kun anvendes under amning efter omhyggelig evaluering, og kun hvis lægen anser det for nødvendigt.

Hvis behandling er nødvendig, bør amning ophøre. Amningen kan genoptages 24 timer efter sidste dosering.

Metronidazol udskilles i modermælk. Mælk:plasmakoncentrationsratio er ca. 1:1.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Flagyl kan på grund af bivirkninger (svimmelhed, konfusion, hallucinationer, kramper, synsforstyrrelser (se pkt. 4.8)) påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

Gastrointestinale symptomer som kvalme eller en metallisk smag i munden ses hos ca. 5-

10%. Risiko for reversibel neuropati ved langtidsbehandling.

Liste over bivirkninger

Hyppigheder er defineret i henhold til følgende MedDRA-konvention: Meget almindelig (>1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Ikke almindeligSjældenMeget sjælden | Leukopeni.Trombocytopeni.Agranulocytose, aplastisk anæmi, neutropeni. |
| **Immunsystemet**Meget sjælden | Anafylaktisk shock. |
| **Psykiske forstyrrelser**Sjælden | Psykotiske lidelser inkl. konfusion, hallucinationer og manisk opførsel, specielt hos patienter med hepatisk encefalopati, nedtrykt sindstilstand. |
| **Nervesystemet**Ikke almindeligSjældenMeget sjældenIkke kendt | Hovedpine.Kramper, perifer sensorisk neuropati\*, paræstesi, svimmelhed, træthed, ataksi.Encefalopati og subakut cerebralt syndrom (f.eks. ataksi, dysartri, nystagmus, usikker gang og rysten), som kan være reversible ved seponering af lægemidlet.Aseptisk meningitis. |
| ØjneSjældenIkke kendt | Forbigående synsforstyrrelser som diplopi og myopi, sløret syn, nedsat synsskarphed, ændringer i farveopfattelsen.Optisk neuropati/neuritis. |
| **Øre og labyrint**Ikke kendt | Nedsat hørelse/tab af hørelse, tinnitus. |
| **Mave-tarmkanalen**AlmindeligSjældenMeget sjældenIkke kendt | Smagsforstyrrelser (metalsmag), kvalme, opkastning, mavesmerter, diarré, obstipation, oral mucositis, mundtørhedPankreatit (reversibel), anoreksi.Pseudomembranøs colit.Misfarvning af tungen/lodden tunge (f.eks. som følge af svampevækst). |
| **Lever- og galdeveje**SjældenMeget sjældenIkke kendt | Ikterus.Forhøjede leverenzymer, kolestatisk eller blandet hepatit og hepatocellulær leverskade, nogle gange med ikterus.Tilfælde af transplantationskrævende leversvigt er rapporteret hos patienter behandlet med metronidazol i kombination med andre antibiotika. |
| **Hud og subkutane væv**SjældenMeget sjældenIkke kendt | Allergiske hudreaktioner som angioødem, eksantem, pruritus, erythema multiforme, urticaria, rødme.Pustuløst udslæt, erythema fixum.Lokaliseret lægemiddelreaktion, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). |
| **Nyrer og urinveje**Sjælden | Mørkfarvning af urinen. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Sjælden | Feber. |
| **Hjerte og kredsløb**Ikke kendt | QT-forlængelse |

\* Reversibel perifer sensorisk neuropati kan optræde ved intensiv langtidsbehandling med

høje doser (totaldoser over 30 g).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

De hyppigst sete symptomer efter overdosering er kvalme, opkastninger, madlede, metallisk smag i munden, hovedpine og svimmelhed. Sjældnere ses søvnløshed, døsighed, CNS-hæmning, oliguri og mørkfarvning af urinen. Ototoksicitet og krampeanfald er rapporteret i enkeltstående tilfælde.

*Behandling*

Der findes ingen specifik antidot, hvorfor behandlingen typisk er symptomatisk og understøttende. Metronidazol kan fjernes ved hæmodialyse, men det er sjældent nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 P 01 AB 01 – Midler mod amøbe- og andre protozosygdomme, imidazolderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Metronidazol er et antibiotikum med virkning på obligat anaerobe bakterier og protozoer som f.eks. *Trichomonas* og *Giardia.*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Oralt metronidazol absorberes næsten fuldstændigt, og maksimal plasmakon­centration opnås efter 1-3 timer. Ved indgift af enkeltdoser på 200 mg, 400 mg og 2 g opnås plasmakoncentrationer på 5, 10 og 40 μg/ml. Maksimal serumkoncentra­tion på 10 μg/ml efter enkeltdosis på 1000 mg opnås efter ca. 4 timer.

 Metronidazol distribueres jævnt i alle væv, intra- og ekstracellulærvæsken, inklusive cerebrospinalvæsken, i koncentrationer, der overstiger MIC-værdien for følsomme anaerobe bakterier.

 Metronidazol metaboliseres ved oxidation og hydrolyse samt konjugering med glukoronsyre. Plasmahalveringstiden er ca. 8 timer hos voksne og børn ældre end 8 uger. Hos præmature og børn yngre end 8 uger er der påvist langsommere eliminering med en plasmahalveringstid på ca. 24 timer.

 Den aktive metabolit, hydroxymetronidazol, har en plasmahalveringstid på 10-13 timer hos voksne. Udskillelse af uomdannet metronidazol sker hovedsagelig gennem urinen og for en mindre dels vedkommende gennem galden.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Metronidazols sikkerhed er undersøgt hos mus, rotter, hunde og rhesusaber.

 Hos rotter, behandlet med 75-100 mg i 26-80 uger, kunne der ikke påvises ændringer i adfærd, biokemiske parametre eller autopsifund. Ved doser på 300 mg/kg givet over samme periode blev der hos hanrotter påvist irreversibel testikeldystrofi. Ved doser på 600 mg/kg i 13 dage sås foruden mere udtalt testikeldystrofi også atrofi af prostata.

 Hos hunde fremkalder doser på 75-225 mg/kg CNS påvirkning med ataksi, rigiditet og tremor.

 Til aber er givet doser på 45 mg/kg, 100 mg/kg og 225 mg/kg i 10 uger. Eneste abnorme fund var uspecifikke forandringer i leveren ved postmortel histologisk undersøgelse hos enkelte af de aber, som havde fået den højeste dosis.

Der er lavet embryotoksiske og teratogenicitetsundersøgelser på rotter og kaniner. Ved doser på 30 mg/kg-200 mg/kg givet fra 3-13 dage under graviditet, kunne ikke påvises embryotoksiske eller teratogene virkninger af metronidazol.

 Reproduktionsstudier på rotter og mus behandlet med doser på 50-100 mg/kg i indtil 65 dage før konception og indtil 19 dage efter kunne ikke påvise ændret fertilitet. Ved doser på 200 mg/kg blev der for hanrotter observeret nedsat fertilitet. Der kunne ikke påvises fertilitetsændringer hos hunrotter behandlet med samme dosis.

Metronidazol har vist at være tumorigent hos mus og rotter.

Tumorgenicitet og mutagenicitet er undersøgt på rotter, mus og hamstere.

En undersøgelse på mus, som gennem 18 måneder var blevet tilført metronidazol gennem kosten, kunne påvise øget incidens af lungetumorer og malignt lymfom, mens to lignende studier ikke kunne bekræfte øget incidens af malignt lymfom, men derimod af lungetumorer.

Undersøgelse på hamstere har ikke kunnet påvise tumorgenicitet eller mutagenicitet.

 Omfattende epidemiologiske undersøgelser hos mennesker har ikke vist en øget risiko for carcinogenicitet hos mennesker.

 Metronidazol er påvist at være mutagent for bakterier *in vitro*. I studier på pattedyrceller *in vitro* såvel som hos gnavere eller mennesker *in vivo* var der utilstrækkeligt bevis for, at metronidazol er mutagent, idet nogle studier rapporterer mutagene effekter mens andre studier var negative.

 Brug af Flagyl til længerevarende behandling bør derfor overvejes nøje (se pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Calciumhydrogenphosphat, majsstivelse, povidon, magnesiumstearat, hypromellose, macrogol 400, talcum (kun 400 mg).

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype**

 Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. indehaver af markedsføringstilladelsen**

 2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. Markedsføringstilladelsesnummer (NUMRE)**

 59291

**9. Dato for første markedsføringstilladelse**

 18. maj 2017

**10. Dato for ændring af teksten**

 10. februar 2023