

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5 mg metronidazol
100 ml oplossing bevat 500 mg metronidazol

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat

Natriumchloride	7,4 mg
Dinatriumfosfaat-dodecahydraat	1,5 mg

Elektrolytgehalte (per 100 ml):

Natrium	14 mmol
Chloride	13 mmol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie
Heldere, kleurloze of licht geelachtige waterige oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van infecties die worden veroorzaakt door metronidazolgevoelige micro-organismen (voornamelijk anaërobe bacteriën).

Metronidazol is in de volgende gevallen bij volwassenen en kinderen geïndiceerd:

- infecties van het centrale zenuwstelsel (bv. hersenabces, meningitis)
- infecties van de longen en pleurabladen (bv. necrotiserende pneumonie, aspiratiepneumonie, longabcessen)
- endocarditis
- infecties in het maagdarmkanaal en het abdominale gebied (bv. peritonitis, leverabces, postoperatieve infecties na een chirurgische ingreep aan het colon en rectum, etterige aandoeningen in de buikholte en bekkenholte)
- gynaecologische infecties (bv. endometritis, infecties na hysterectomie of keizersnede, kraamvrouwenkoorts, septische abortus)
- infecties in het keel-neus-oorgebied en tand-mond-kaakgebied (bv. angina van Plaut-Vincent)
- bot- en gewrichtsinfecties (bv. osteomyelitis)
- gasgangreen
- sepsis bij tromboflebitis.

Wanneer er sprake is van zowel een aërobe als anaërobe infectie, dienen antibiotica die geschikt zijn voor de behandeling van de aërobe infectie te worden gebruikt naast Metronidazole B. Braun 5 mg/ml.

Een profylactisch gebruik is steeds aangewezen vóór operaties met een groot risico op anaërobe infecties (gynaecologische en intra-abdominale operaties).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering wordt aangepast volgens de individuele respons van de patiënt op de therapie, zijn/haar leeftijd en lichaamsgewicht en volgens de aard en ernst van de ziekte.

De volgende doseringsrichtlijnen dienen te worden gevolgd:

Volwassenen en adolescenten:

Behandeling van anaërobe infecties

Gewoonlijk wordt op de eerste behandelingsdag één dosis van 1500 mg (300 ml) gegeven en op de daarop volgende dagen wordt 1000 mg (200 ml) in één dosis gegeven.

Er kan ook om de 8 uur een dosis van 500 mg (100 ml) worden gegeven. Indien dit medisch aangewezen is, kan aan het begin van de behandeling een oplaaddosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht (LG) worden gegeven. De duur van de therapie is afhankelijk van het effect van de behandeling. In de meeste gevallen volstaat een behandelingsduur van 7 dagen. Indien dit klinisch aangewezen is, kan een behandeling langer worden voortgezet (zie ook rubriek 4.4).

Profylaxe van postoperatieve infectie door anaërobe bacteriën:

500 mg, waarbij de toediening ongeveer één uur voor de chirurgische ingreep is voltooid. De dosis wordt herhaald na 8 en 16 uur.

Pediatrische patiënten

Behandeling van anaërobe infecties

- Kinderen > 8 weken tot 12 jaar:
De gebruikelijke dagdosis is 20 – 30 mg per kg LG per dag, in één dosis of verdeeld over 3 doses van 7,5 mg per kg LG om de 8 uur. De dagdosis kan afhankelijk van de ernst van de infectie worden verhoogd tot 40 mg per kg LG.
- Kinderen < 8 weken oud
15 mg per kg LG in één dosis per dag of verdeeld over 2 doses van 7,5 mg per kg LG om de 12 uur.
- Bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken kan er tijdens de eerste levensweek ophoping van metronidazol optreden; daarom dient de concentratie van metronidazol in het serum bij voorkeur na enkele behandelingsdagen te worden gecontroleerd.

De duur van de behandeling is gewoonlijk 7 dagen.

Profylaxe van postoperatieve infectie door anaërobe bacteriën:

- Kinderen < 12 jaar:
20 – 30 mg/kg LG die 1 – 2 uur voorafgaand aan een operatie in één dosis wordt gegeven
- Pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken
10 mg/kg LG in één dosis voorafgaand aan een operatie

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden verlaagd, zie rubriek 5.2.

Bij patiënten die worden behandeld met hemodialyse moet de gebruikelijke dosering van metronidazol op dialysesdagen ter compensatie van de versnelde eliminatie na de hemodialyse worden gepland.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Aangezien bij ernstige leverinsufficiëntie de serumhalfwaardetijd is verlengd en de plasmaklaring is vertraagd, moet bij patiënten met een ernstige leveraandoening de dosis worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De inhoud van een fles dient langzaam intraveneus te worden toegediend, d.w.z. maximaal 100 ml in niet minder dan 20 minuten, maar gewoonlijk 100 ml in een uur.

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml kan vóór toediening ook worden verdund door toevoeging van het geneesmiddel aan een i.v. drageroplossing zoals een 0,9% natriumchloride- of 5% glucoseoplossing voor infusie.

Antibiotica die gelijktijdig worden voorgeschreven, dienen afzonderlijk te worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor metronidazol of andere nitroimidazolderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met ernstige leverbeschadiging of verminderde hematopoëse (bv. granulocytopenie), mag metronidazol alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke gevaren.

Vanwege het risico op verergering mag metronidazol ook bij patiënten met actieve of chronische ernstige aandoeningen aan het perifere en centrale zenuwstelsel alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke gevaren.

Epilepsieaanvallen, myoclonus en perifere neuropathie, waarbij de laatstgenoemde voornamelijk wordt gekenmerkt door gevoelloosheid of paresthesie van een arm of been, zijn gemeld bij patiënten die met metronidazol zijn behandeld. Als neurologische afwijkingen optreden, moet de baten/risicoverhouding van voortzetting van de behandeling onmiddellijk worden geëvalueerd.

In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische shock) dient de behandeling met Metronidazole B. Braun 5 mg/ml onmiddellijk te worden stopgezet en moet met een gepaste spoedeisende behandeling worden begonnen door bevoegde beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

Ernstige aanhoudende diarree tijdens de behandeling of tijdens de weken erna kan het gevolg zijn van pseudomembraneuze colitis (in de meeste gevallen veroorzaakt door *clostridium difficile*), zie rubriek 4.8. Deze darmaandoening, die wordt uitgelokt door de antibioticabehandeling, kan levensbedreigend zijn en vereist een onmiddellijke gepaste behandeling. Antiperistaltische geneesmiddelen mogen niet worden toegediend.

De duur van de behandeling met metronidazol of geneesmiddelen die andere nitro-imidazolen bevatten, mag niet langer zijn dan 10 dagen. Alleen in specifieke, geselecteerde gevallen en indien absoluut noodzakelijk kan de behandelingsperiode worden verlengd onder voorwaarde van aangewezen klinische opvolging en laboratoriumtesten. Herhalingsbehandelingen moeten zo veel mogelijk worden beperkt en mogen alleen worden toegepast in specifieke, geselecteerde gevallen. Deze beperkingen dienen strikt in acht te worden genomen omdat de mogelijkheid dat metronidazol een mutagene werking ontplooit niet volledig kan worden uitgesloten en omdat bij dierproeven een verhoogde incidentie van bepaalde tumoren is gemeld.

Hepatotoxiciteit bij patiënten met het syndroom van Cockayne

Gevallen van ernstige hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, inclusief gevallen met een fatale uitkomst met een zeer snel intredend effect na instelling van de behandeling bij patiënten met het syndroom van Cockayne zijn gemeld met geneesmiddelen voor systemisch gebruik die metronidazol bevatten. In deze populatie moet

metronidazol niet worden gebruikt, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan het risico en als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is. Leverfunctietests moeten vlak voor aanvang, tijdens en na beëindiging van de behandeling worden uitgevoerd, tot de leverfunctie binnen de normaalwaarden valt of tot de baselinewaarden zijn bereikt. Als de leverfunctietests tijdens de behandeling duidelijk verhoogd raken, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt.

Patiënten met het syndroom van Cockayne moet worden geadviseerd om onmiddellijk verschijnselen van potentiële leverbeschadiging aan hun arts te melden en het gebruik van metronidazol te staken (zie rubriek 4.8).

Een langdurige behandeling met metronidazol kan samengaan met beenmergdepressie, wat kan leiden tot een verminderde hematopoëse. Voor de verschijnselen, zie rubriek 4.8. Het bloedbeeld dient tijdens een langdurige behandeling nauwkeurig te worden opgevolgd.

Bijzondere waarschuwingen / voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 322 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 16% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Verstoring van laboratoriumtests

Metronidazol verstoort de spectrofotometrische enzymbepaling van aspartaat-aminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH), triglyceriden en glucosehexokinase, waardoor de waarden worden verlaagd (mogelijk tot nul).

Metronidazol heeft een hoge absorptie bij de golflengte waarbij nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH) wordt bepaald. Daarom kan een verhoogde leverenzymconcentratie door metronidazol worden gemaskeerd wanneer die concentratie wordt gemeten met behulp van een continue-doorstroommethode die is gebaseerd op de uiteindelijke afname van gereduceerd NADH. Er zijn ongewoon lage leverenzymconcentraties, inclusief nulwaarden, gemeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

Amiodaron

Er zijn verlenging van het QT interval en torsade de pointes gemeld bij gelijktijdige toediening van metronidazol en amiodaron. Het kan aangewezen zijn om het QT interval op het ECG op te volgen als amiodaron wordt gebruikt in combinatie met metronidazol. Patiënten die poliklinisch worden behandeld, dienen te worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze symptomen ervaren die kunnen wijzen op de aanwezigheid van torsade de pointes zoals duizeligheid, hartkloppingen of syncope.

Barbituraten

Fenobarbital kan de metabolisering van metronidazol in de lever versnellen, waardoor de plasmahalfwaardetijd wordt verkort tot 3 uur.

Busulfan

Gelijktijdige toediening met metronidazol kan de plasmaconcentratie van busulfan aanzienlijk verhogen. Er is in de literatuur geen beschrijving van het interactiemechanisme. Vanwege de mogelijkheid van ernstige toxiciteit en mortaliteit bij een verhoogde plasmaconcentratie van busulfan dient gelijktijdig gebruik met metronidazol te worden vermeden.

Carbamazepine

Metronidazol kan de metabolisering van carbamazepine vertragen en dientengevolge de plasmaconcentratie ervan verhogen.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan in geïsoleerde gevallen de eliminatie van metronidazol verminderen en dientengevolge leiden tot een verhoogde serumconcentratie van metronidazol.

Anticonceptiva

Sommige antibiotica kunnen, in enkele uitzonderlijke gevallen, de werking van anticonceptiepillen doen afnemen door de bacteriële hydrolyse van geconjugeerde steroïden in de darm te verhinderen en zodoende de heropname van gedeconjugeerde steroïden te verminderen. Daardoor neemt de plasmaconcentratie van het werkzame steroïd af. Deze ongewone interactie kan zich voordoen bij vrouwen met een hoge excretie van geconjugeerde steroïden via de gal. Er zijn casereports waarin wordt beschreven dat orale anticonceptie niet effectief bleek bij gebruik van verschillende antibiotica, bv. ampicilline, amoxicilline, tetracyclines en ook metronidazol.

Coumarinederivaten

Gelijktijdige behandeling met metronidazol kan het antistollingseffect van deze derivaten als gevolg van een verminderde afbraak in de lever versterken en zo het risico op bloeding verhogen. Er kan een dosisaanpassing van het antistollingsmiddel nodig zijn.

Cyclosporine

Bij gelijktijdige behandeling met cyclosporine en metronidazol bestaat er een risico op een verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De concentratie van cyclosporine en creatinine moet regelmatig worden opgevolgd.

Disulfiram

Gelijktijdige toediening van disulfiram kan een verwardheidstoestand of zelfs een psychotische reactie tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen dient te worden vermeden.

Fluorouracil

Metronidazol remt de metabolisering van gelijktijdig toegediend fluorouracil, d.w.z. dat de plasmaconcentratie van fluorouracil wordt verhoogd.

Lithium

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer metronidazol gelijktijdig wordt toegediend met lithiumzouten, omdat tijdens behandeling met metronidazol een verhoogde serumconcentratie van lithium is geconstateerd.

Mycofenolaatmofetil

Stoffen die de maag darmflora veranderen (bv. antibiotica) kunnen de orale biologische beschikbaarheid van mycofenolzuurproducten verminderen. Zorgvuldige klinische opvolging en opvolging door middel van laboratoriumtesten op aanwijzingen voor een verminderde immunosuppressieve werking van mycofenolzuur is aan te bevelen tijdens gelijktijdige behandeling met middelen tegen infecties.

Fenytoïne

Metronidazol remt de metabolisering van gelijktijdig toegediend fenytoïne, d.w.z. dat de plasmaconcentratie van fenytoïne wordt verhoogd. Anderzijds vermindert gelijktijdig toegediend fenytoïne de werkzaamheid van metronidazol.

Tacrolimus

Gelijktijdige toediening met metronidazol kan de concentratie van tacrolimus in het bloed verhogen. Het waarschijnlijke mechanisme is remming van de metabolisering van tacrolimus via CYP450 3A4 in de lever. De concentratie van tacrolimus in het bloed en de nierfunctie dienen regelmatig te worden opgevolgd en de dosis moet dienovereenkomstig worden bijgesteld, vooral aan het begin of eind van behandeling met metronidazol bij patiënten die zich door behandeling met tacrolimus in een stabiele toestand bevinden.

Andere vormen van interactie

Alcohol

Inname van alcoholhoudende dranken moet worden vermeden tijdens een behandeling met metronidazol, omdat er bijwerkingen zoals duizeligheid en braken kunnen optreden (disulfiram-achtig effect).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zie rubriek 4.5 'anticonceptiva'

Zwangerschap

De veiligheid van gebruik van metronidazol tijdens de zwangerschap is niet voldoende aangetoond. Rapporten met betrekking tot het gebruik tijdens de vroege fase van de zwangerschap zijn zelfs tegenstrijdig. Sommige studies toonden een verhoogd percentage aan misvormingen aan. Bij dierproeven vertoonde metronidazol geen teratogene effecten. (zie rubriek 5.3).

Tijdens het eerste trimester mag Metronidazole B. Braun 5 mg/ml alleen worden gebruikt voor het behandelen van levensbedreigende infecties, op voorwaarde dat er geen veiliger alternatief is. Tijdens het tweede en derde trimester mag Metronidazole B. Braun 5 mg/ml ook worden gebruikt voor de behandeling van andere infecties als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Omdat metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, dient borstvoeding tijdens de behandeling te worden onderbroken. Vanwege de lange halfwaardetijd van metronidazol dient men na het beëindigen van de behandeling met metronidazol nog 2-3 dagen te wachten vooraleer de borstvoeding opnieuw op te starten.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden alleen op een mogelijk negatieve invloed van metronidazol op het voortplantingsstelsel van de man bij toediening van hoge doses die ruim boven de aanbevolen maximale dosis voor mensen liggen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zelfs als metronidazol volgens voorschrift wordt gebruikt, kan de reactiviteit zodanig veranderen dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is verminderd. Dit geldt vooral in het begin van de behandeling of in combinatie met alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen treden vooral op bij langdurig gebruik of bij hoge doses. De meest waargenomen bijwerkingen omvatten misselijkheid, abnormale smaakgevoelens en het risico op neuropathie bij langdurige behandeling.

In de onderstaande lijst worden de volgende termen gebruikt voor de beschrijving van de frequentie van de bijwerkingen:

Zeer vaak	: $\geq 1/10$
Vaak	: $\geq 1/100, < 1/10$
Soms	: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	: $< 1/10.000$ inclusief geïsoleerde gevallen
Niet bekend	: De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Superinfecties met candida (bijv. genitale infecties)

Zelden: Pseudomembraneuze colitis, die kan optreden tijdens of na de behandeling en zich manifesteert als ernstige diarree. Voor bijzonderheden m.b.t. spoedeisende behandeling, zie rubriek 4.4.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Afname van het aantal leukocyten en bloedplaatjes (granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie en trombocytopenie) tijdens behandeling met metronidazol.

Niet bekend: Leukopenie, aplastische anemie.

Het bloedbeeld dient tijdens een langdurige behandeling nauwkeurig te worden opgevolgd.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:

- Ernstige acute systemische overgevoeligheidsreacties: anafylaxie tot de graad van een anafylactische shock.
- Ernstige huidreacties, zie “Huid- en onderhuidaandoeningen” hieronder.

Bij deze ernstige reacties dient onmiddellijk te worden ingegrepen (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: Milde tot matige overgevoeligheidsreacties, bijv. huidreacties, (zie “Huid- en onderhuidaandoeningen” hieronder), angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Anorexie

Psychische stoornissen

Zeer zelden: Psychotische stoornissen, inclusief verwardheidstoestand, hallucineren

Niet bekend: Depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: Encefalopathie, hoofdpijn, koorts, sufheid, duizeligheid, gezichtsstoornissen, bewegingsstoornissen, vertigo, ataxie, dysartrie, convulsies.

Niet bekend:

- Slaperigheid of slapeloosheid, myoclonus, epileptische aanvallen, perifere neuropathie die zich manifesteert als paresthesie, pijn, doof gevoel en tintelingen m.b.t. de ledematen.
- Aseptische meningitis.

Als er zich epileptische aanvallen of verschijnselen van perifere neuropathie of encefalopathie voordoen, dient de behandelend arts hiervan onmiddellijk op de hoogte te worden gebracht.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Gezichtsstoornissen, bijvoorbeeld diplopie, myopie.

Niet bekend: Oculogyrische crisis, neuropathie/neuritis van de nervus opticus (geïsoleerde gevallen)

Hartaandoeningen

Zelden: ECG-veranderingen, zoals afplatting van de T-top

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Braken, misselijkheid, diarree, glossitis en stomatitis, oprispingen met bittere smaak, drukkend gevoel in het epigastrium, metaalsmaak, harige tong.

Dysfagie (veroorzaakt door effecten van metronidazol op het centrale zenuwstelsel)

Zeer zelden: Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- Afwijkende leverenzym- en bilirubinewaarden.

- Hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Allergische huidreacties, bijv. pruritus, urticaria
syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (geïsoleerde gevallen)

Bij de twee laatstgenoemde reacties moet er onmiddellijk worden ingegrepen (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer zelden: Artralgie, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Donkergekleurde urine (als gevolg van een metaboolt van metronidazol)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Irritatie van een aangeprikt bloedvat (tot tromboflebitis) na intraveneuze toediening, toestand van zwakte, koorts

Bij patiënten met het syndroom van Cockayne zijn er gevallen gemeld van ernstige irreversibele hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met een fatale uitkomst met een zeer snel intredend effect na instelling van systemisch gebruik van metronidazol (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen zijn bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 OverdoseringSymptomen

Bij overdosering kunnen de bijwerkingen die beschreven zijn onder rubriek 4.8 als klachten en symptomen optreden.

Behandeling

Er is geen specifieke behandeling of tegengif dat kan worden toegediend in geval van ernstige overdosering met metronidazol. Indien nodig kan metronidazol effectief worden geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik – imidazolderivaten
ATC-code: J01XD01

Werkingsmechanisme

Metronidazol zelf is onwerkzaam. Het is een stabiele chemische verbinding die micro-organismen kan binnendringen. Onder anaërobe omstandigheden worden door het microbiële pyruvaat-ferridoxine-oxidoreductase, uit metronidazol op DNA inwerkende nitrosoradicalen gevormd met oxidatie van ferridoxine en flavodoxine. Deze nitrosoradicalen vormen adducten met baseparen waardoor breuken in de DNA-keten ontstaan met celdood tot gevolg.

PK/PD-relatie

De werkzaamheid van metronidazol hangt hoofdzakelijk af van het quotiënt van de maximale serumconcentratie (C_{max}) en de minimaal remmende concentratie (MRC) die geldt voor de in het geding zijnde micro-organismen.

Breekpunten

Voor het testen van metronidazol zijn de gebruikelijke verdunningsreeksen gebruikt. De volgende minimaal remmende concentraties zijn bepaald om onderscheid te maken tussen gevoelige en resistente micro-organismen:

De breekpunten van EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor het onderscheid tussen gevoelige (S) en resistente (R) micro-organismen zijn als volgt:

Grampositieve anaëroben (S: ≤ 4 mg/l, R: > 4 mg/l)

Gramnegatieve anaëroben (S: ≤ 4 mg/l, R: > 4 mg/l)

Lijst van gevoelige en resistente micro-organismen

Bron: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Duitsland, januari 2011

Veelal gevoelige species
<i>Anaëroben</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> [°]
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]
<i>Porphyromonas spp.</i> [°]
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> [°]
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen
<i>Gramnegatieve aëroben</i>
<i>Helicobacter pylori</i>

Inherent resistente organismen
Alle obligaat aëroben
<i>Grampositieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

[°] Op het ogenblik van de publicatie van deze tabellen waren er geen up-to-date gegevens beschikbaar. In de primaire literatuur, standaard referentieboeken en therapie-aanbevelingen wordt de gevoeligheid van deze respectieve species verondersteld.

^Δ Mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een allergie voor penicilline

Mechanismen van resistentie voor metronidazol

Het inzicht in de mechanismen van resistentie voor metronidazol is nog beperkt.

Bij *H. pylori* wordt resistentie voor metronidazol veroorzaakt door mutaties van een gen dat codeert voor NADPH-nitroreductase. Deze mutaties leiden tot een uitwisseling van aminozuren waardoor het enzym onwerkzaam wordt. Hierdoor vindt de activeringsstap van metronidazol naar het werkzame nitrosoradicaal niet plaats.

Stammen van *Bacteroides* die resistent zijn voor metronidazol hebben genen die coderen voor nitroimidazolreductasen die nitro-imidazolen omzetten in amino-imidazolen. Hierdoor wordt de vorming van de antibacterieel werkzame nitrosoradicalen geremd.

Er is volledige kruisresistentie tussen metronidazol en de andere nitro-imidazolderivaten (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Het voorkomen van verworven resistentie van individuele species kan variëren, afhankelijk van de regio en het tijdstip. Daarom is het met name voor een adequate behandeling van ernstige infecties noodzakelijk dat er specifieke lokale informatie over resistentie beschikbaar is. Als er twijfel bestaat over de werkzaamheid

van metronidazol op grond van de lokale situatie met betrekking tot resistentie, dient deskundig advies te worden ingewonnen. Met name bij ernstige infecties en falen van de behandeling is een microbiologische diagnose noodzakelijk, inclusief de bepaling van het soort micro-organisme en de gevoeligheid ervan voor metronidazol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omdat Metronidazole B. Braun 5 mg/ml intraveneus wordt geïnfundeed, is de biologische beschikbaarheid 100%.

Distributie

Metronidazol wordt na injectie bijna volledig verdeeld over de lichaamsweefsels. Metronidazol komt voor in de meeste weefsels en vloeistoffen in het lichaam, waaronder gal, botten, cerebrale abscessen, cerebrospinaal vocht, lever, speeksel, spermavocht en vaginale secreties, en bereikt daarin concentraties die gelijk zijn aan die in plasma. Het verspreidt zich ook naar de placenta en wordt aangetroffen in de moedermelk van borstvoeding gevende moeders in concentraties die gelijk zijn aan die in serum. De eiwitbinding is minder dan 20%, het schijnbare verdelingsvolume is 36 liter.

Biotransformatie

Metronidazol wordt gemetaboliseerd in de lever door oxidatie van de zijketen en vorming van glucuroniden. De metabolieten omvatten een zuur oxidatieproduct, een hydroxyderivaat en glucuroniden. De belangrijkste metaboliet in het serum is de gehydroxyleerde metaboliet, de belangrijkste metaboliet in de urine is de zure metaboliet.

Eliminatie

Ongeveer 80% van de stof wordt uitgescheiden in de urine, met minder dan 10% in de vorm van het onveranderde geneesmiddel. Kleine hoeveelheden worden uitgescheiden via de lever. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 8 (6-10) uur.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2.

Kenmerken bij speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie vertraagt de uitscheiding slechts in onbelangrijke mate.

Een vertraagde plasmaklaring en verlengde serumhalfwaardetijd (tot 30 uur) kan worden verwacht bij een ernstige leveraandoening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit van één dosis

In de literatuur wordt vermeld dat de laagste toxische dosis voor intraveneus toegediend metronidazol 30 mg/kg LG is.

Toxiciteit van herhaalde doses

Bij honden traden toxische effecten na een herhaalde toediening op in de vorm van ataxie en tremor. Bij onderzoeken bij apen werd een dosisafhankelijke toename van hepatocellulaire degeneratie aangetoond na toediening over een periode van een jaar.

Mutageen en carcinogeen vermogen

Metronidazol heeft een mutageen effect bij bacteriën na nitroreductie. Methodologisch geldige onderzoeken leverden geen bevindingen op die wezen op een mutageen effect op zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo*. Onderzoeken op lymfocyten van patiënten die werden behandeld met metronidazol leverden geen relevante bevindingen op die wezen op DNA-beschadigende effecten.

Er zijn bevindingen die wijzen op een carcinogeen effect bij ratten en muizen. Er was wel een verhoogd percentage aan longtumoren bij muizen na orale toediening. Dit blijkt echter niet het gevolg te zijn van een genotoxisch mechanisme, omdat er bij transgene muizen in diverse organen, waaronder de longen, geen verhoogd aantal mutaties is vastgesteld na hoge doses metronidazol.

Reproductietoxiciteit

Er werden geen teratogene of andere embryotoxische effecten waargenomen bij onderzoeken met ratten en konijnen. Herhaalde toediening van metronidazol gedurende 26 – 80 weken aan ratten heeft alleen bij hoge dosering tot dystrofie van de testikels en prostaat geleid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dinatriumfosfaat-dodecahydraat
Citroenzuur-monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

3 jaar.

Na de eerste opening van de fles

De ongebruikte inhoud moet worden weggegooid en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Na verdunning volgens de aanwijzingen

Vanuit microbiologisch standpunt dient een verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaaruur en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in:

- flessen uit lagedichtheidpolyethyleen, inhoud: 100 ml
verkrijgbaar in verpakkingen van 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Andere instructies:

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Werp na gebruik de fles en niet gebruikte inhoud weg.

Het product kan worden verdund in een 0,9% g/v natriumchloride- of 5% g/v glucoseoplossing voor infusie. Voor verdunningsprocedures dienen de gebruikelijke voorzorgen van asepsis in acht te worden genomen. De oplossing mag alleen worden gebruikt als die helder en kleurloos of iets gelig is en de fles en de afsluiting ervan geen zichtbare tekenen van beschadiging vertonen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Duitsland

Postal address:
34209 Melsungen, Germany

Phone: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325963

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2008
Datum van laatste hernieuwing: 14 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2023