

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flagyl, ovule 500 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ovule bevat 500 mg metronidazol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Flagyl, ovule 500 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis*.
- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Gardnerella vaginalis*.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Trichomoniasis:

Het is van belang dat de geslachtspartner van de patiënt gelijktijdig wordt meebehandeld.

10-daagse kuur van 1 ovule per dag

Gardnerella vaginalis:

Het is van belang dat een vrouwelijke geslachtspartner van de patiënte gelijktijdig wordt meebehandeld.

7-daagse kuur van 1 ovule per dag

Pediatrische patiënten:

De ovules zijn niet geïndiceerd bij kinderen.

Wijze van toediening:

De ovules dienen 's avonds voor het slapen gaan diep in de vagina te worden gebracht.

Informatie over speciale patiëntengroepen:

Dosering bij hemodialyse:

De eliminatiehalfwaardetijd van metronidazol is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom is een dosisaanpassing niet nodig. Echter de metabolieten worden niet uitgescheiden. Gedurende de 8-uur durende periode van hemodialyse worden metronidazol en de metabolieten volledig geëlimineerd. Derhalve dient metronidazol direct na de hemodialyse weer toegediend te worden.

Dosering bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverfunctiestoornissen wordt een verminderde uitscheiding van metronidazol gezien, leidend tot stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. Bij vaginale

toediening is de kans op systemische stapeling van metronidazol klein. Het wordt aanbevolen de leverfunctie te controleren tijdens het gebruik en de therapie te staken of naar een andere behandeling over te gaan in geval van verergering van de leverinsufficiëntie of symptomen van hepatische encefalopathie. (Zie ook rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Flagyl mag niet worden gegeven aan:

- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor metronidazol of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Regelmatige klinische en laboratoriumgestuurde controle (waaronder een volledige bloedtelling) worden aangeraden in geval van langdurige behandeling of hoge doses, in geval van eerder voorgevallen bloeddyscrasie, in geval van ernstige infectie en bij ernstige leverinsufficiëntie.
- 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 (bijvoorbeeld vertigo) optreden, moet de baten/risicoverhouding van voortzetting van de behandeling onmiddellijk worden geëvalueerd (zie rubriek 4.8).
- Er mogen geen alcoholhoudende dranken gebruikt worden tijdens en gedurende ten minste 48 uur na beëindiging van de behandeling, vanwege de mogelijkheid van een disulfiram-achtige reactie (zie ook rubriek 4.5 en 4.8).
- Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden in verband met potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen, zoals geconstateerd bij sommige micro-organismen.
- Kruisovergevoeligheid met andere imidazoolverbindingen kan optreden.
- Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encefalopathie. Symptomen van hepatische encefalopathie kunnen versterkt worden (zie rubriek 4.2).
- 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 wordt beschouwd als opwegend tegen 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).
- Het risico bestaat dat na eliminatie van een Trichomonas vaginitis een gonococce infectie persisteert.
- Het gelijktijdig gebruik van metronidazol ovules en condoms of pessaria kan leiden tot scheuren van het latex.
- Gevallen van ernstige bulleuze huidreacties, zoals Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosus (AGEP), zijn gemeld met metronidazol (zie rubriek 4.8). Indien symptomen van SJS, TEN of AGEP aanwezig zijn, moet de behandeling met Flagyl direct worden stopgezet.
- Verstoring van laboratoriumresultaten: metronidazol kan bij bepaalde bloedonderzoeken de resultaten verstoren (aminotransferase [ALT], aspartaataminotransferase [AST], lactaatdehydrogenase [LDH], triglyceriden, glucose), wat kan leiden tot een vals-negatief of een afwijkend laag resultaat. Deze onderzoeksresultaten zijn gebaseerd op een afname van ultraviolet-absorptie, dat optreedt wanneer nicotinamide-adenine-dinucleotide hydride (NADH) wordt geoxideerd tot nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD). De verstoring wordt veroorzaakt door

een overeenkomstigheid in de absorptiepieken tussen NADH (340 nm) en metronidazol (322 nm) bij pH 7.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- De antimicrobiële werkzaamheid van metronidazol kan verminderen door gelijktijdige toediening van fenobarbital of fenytoïne, waarschijnlijk door een sterker metronidazol metabolisme. Een aanpassing van de dosis metronidazol kan noodzakelijk zijn.
- Cimetidine kan het metabolisme van metronidazol verminderen waardoor een versterking van de dosis gerelateerde bijwerkingen door metronidazol kan optreden.
- Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig metronidazol en disulfiram gebruikten (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).
- Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en metronidazol kan de bloedspiegel van ciclosporine toenemen. Indien gelijktijdig gebruik nodig is dienen de serumspiegels van ciclosporine en creatinine zorgvuldig gevolgd te worden.
- Metronidazol vermindert de klaring van 5-fluorouracil wat resulteert in een toename van de toxiciteit van 5-fluorouracil.
- Plasmaspiegels van busulfan kunnen worden verhoogd door metronidazol, wat kan leiden tot ernstige busulfan toxiciteit.
- De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt.
- Metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen wat kan leiden tot nefrotoxische reacties.
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. QT-verlenging is gemeld, met name indien metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die de potentie hebben het QT-interval te verlengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over een groot aantal zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten van metronidazol op de foetus/embryo. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond. Metronidazol kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap op strikte indicatie.

Borstvoeding

Metronidazol gaat over in de moedermelk, waarbij de hoogste concentratie bereik wordt na 2-4 uur na eenmalige toediening. Bij therapeutische doseringen zijn geen nadelige effecten op de zuigeling te verwachten.

Metronidazol kan eenmalig gebruikt worden tijdens borstvoeding. Voor langdurig gebruik van metronidazol moeten de voordelen van borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van metronidazol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Echter met het optreden van bijvoorbeeld duizeligheid, vertigo of voorbijgaande visusstoornissen dient rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequentie voorkomen: 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- agranulocytosis
- neutropenie

- trombocytopenie
- voorbijgaande leukopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:

- anafylaxie.

Niet bekend:

- angio-oedeem.

Psychische stoornissen (zie ook rubriek 4.5)

Zeer zelden:

- psychotische stoornissen.

Niet bekend:

- hallucinaties
- verwardheid
- zwaarmoedige stemming.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- meldingen van encephalopathie (bijvoorbeeld verwardheid) en subacut cerebellair syndroom (bijvoorbeeld ataxie, dysartrie, gestoorde voortbeweging, nystagmus en tremor), welke kunnen herstellen na het staken van de behandeling.

Niet bekend:

- hoofdpijn
- slaperigheid
- duizeligheid
- coördinatiestoornissen
- aseptische meningitis
- perifere neuropathie*, convulsies*
- vertigo.

*tijdens intensieve en/of langduriger behandeling. In de meeste gevallen was de neuropathie reversibel na staken van de behandeling of verlaging van de dosis.

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- voorbijgaande visusstoornissen, zoals diplopie, myopia, wazig zien, verminderd scherpzien, veranderingen in het zien van kleuren
- opticus neuropathie/neuritis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend:

- gehoor beschadigd/verlies van het gehoor (inclusief sensineuraal gehoorverlies)
- tinnitus.

Hartaandoeningen

Niet bekend:

- QT-verlenging is gemeld, met name indien metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die de potentie hebben het QT-interval te verlengen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- pseudomembraneuze colitis.

Niet bekend:

- gastro-intestinale klachten, zoals epigastrische pijn, misselijkheid, braken, diarree
- stomatitis, beslagen tong, tongverkleuring¹
- smaakstoornissen, zoals een onaangename metaalsmaak

- anorexia
 - enkele gevallen van reversibele pancreatitis zijn bekend.
- ¹ mogelijk als gevolg van een candida-infectie.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- leverenzym verhoogd (AST, ALT, alkalisch fosfatase)
- leverletsel (cholestatisch, gemengd of hepatocellulair), soms met geelzucht.

Niet bekend:

- leverfalen*

*gevallen van leverfalen, waarbij levertransplantatie noodzakelijk was, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met metronidazol in combinatie met een ander antibioticum.

Gevallen van ernstige onomkeerbare hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop met zeer snelle aanvang na de start van systemisch gebruik van metronidazol, zijn gemeld bij patiënten met het syndroom van Cockayne (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend:

- rash, pruritus, overmatig blozen, urticaria
- acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosus
- fixed-drug eruption
- Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- myalgie
- artralgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- donkerverkleuring van de urine (door de metaboliëten).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- koorts.

De frequentie, aard en ernst van 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 aan het Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb via de website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering tot 15 gram metronidazol is gemeld. Symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken en ataxie. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. De patiënt dient symptomatisch behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: metronidazol is een antibioticum dat hoort bij de nitroimidazol categorie.

ATC code: J01XD01 (ook wel G01AF01)

Werkingsmechanisme

Metronidazol is een nitroimidazol derivaat. Metronidazol heeft zelf geen antimicrobiële werking. Het vormt een stabiel en doordringbaar startmateriaal, waarvanuit onder anaërobe omstandigheden nitroso-radicalen worden gevormd. Deze radicalen, die aan het DNA binden, worden gevormd door het microbiële pyruvaat-ferredoxine-oxidoreductase door middel van oxidatie van ferredoxine en flavodoxine. Nitroso-radicalen vormen adducten met basenparen in het DNA hetgeen leidt tot breuken in het DNA en uiteindelijk apoptose.

Resistentiemechanismen

De resistentiemechanismen tegen metronidazol in anaërobe bacteriën zijn slechts gedeeltelijk opgehelderd:

Metronidazol-resistente *Bacteroides* stammen bezitten resistentie genen die coderen voor nitroimidazol reductasen. Deze zetten nitroimidazolen om tot aminoimidazolen en verminderen zo de vorming van de nitroso-radicalen die verantwoordelijk zijn voor de antibacteriële werking. Metronidazol resistentie in *Helicobacter pylori* wordt veroorzaakt door mutaties in één gen, dat codeert voor NADPH nitroreductase. Deze mutaties veroorzaken een uitwisseling van aminozuren met functieverlies van het enzym als gevolg. De activatiestap van metronidazol tot het reactieve nitroso-radicaal wordt zo weggelaten. Tussen metronidazol en de andere derivaten van nitroimidazol bestaat volledige kruisreactiviteit (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Breekpunten

Het testen van metronidazol is uitgevoerd met de gebruikelijke verdunningsreeksen. De volgende MIC waarden zijn bepaald voor gevoelige en resistente pathogenen:

Breekpunten volgens EUCAST:

Pathoog	Gevoelig	Resistent
Gram-positieve of Gram-negatieve anaëroben	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van resistentie kan verschillen per regio en per tijdstip voor geselecteerde species. Wanneer ernstige infecties moeten worden behandeld is lokale informatie over resistentie dan ook wenselijk. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is, dat de effectiviteit van de werkzame stof twijfelachtig is, dient indien nodig het advies van een expert te worden ingewonnen. Vooral in gevallen van ernstige infectie of niet-succesvolle therapie, moet een microbiologische diagnose worden gesteld, waarbij de ziekteverwekker en zijn gevoeligheid voor metronidazol dienen te worden achterhaald.

Gevoeligheidstabel:

Gewoonlijk gevoelige species
<i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Anaërobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>

<i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp. <i>Andere micro-organismen</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>
Species voor welke verworven resistentie een probleem kan vormen
<i>Helicobacter pylori</i> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
Intrinsiek resistente speciës
Alle obligate aërobe bacteriën
<i>Gram-positieve micro-organismen</i> <i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Gram-negatieve micro-organismen</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus</i> spp.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na vaginale toediening is de systemische absorptie laag. De plasmahalfwaardetijd is 8 tot 10 uur.

Distributie

Met ultrafiltratie werd geen eiwitbinding aangetoond. Het wordt bijna volledig verdeeld over het lichaam. De gevonden concentraties in o.a. het speeksel, cerebrospinaalvocht, gal en borstmelk waren gelijk aan de plasmaconcentraties.

Metronidazol passeert de placenta.

Het distributievolume is ongeveer 1 l/kg.

Biotransformatie

Metronidazol wordt voornamelijk door de lever afgebroken door middel van hydroxylering, oxidatie en glucuronidering. Het is een substraat voor CYP3A4 en 2C9. De voornaamste metabolieten die worden gevormd zijn de hydroxymetabool met een activiteit van 30 – 65% en de azijnzuurmetabool met een activiteit van ongeveer 5%.

Eliminatie

Eliminatie vindt voornamelijk via de urine plaats. Metronidazol en de geoxideerde metabolieten ervan, uitgescheiden via de urine, bedragen ongeveer 35-65% van de geabsorbeerde dosis.

Speciale patiëntengroepen

De plasma eliminatie-halfwaardetijd van metronidazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie, maar kan verlengd zijn voor de 2-hydroxymetabool en de azijnzuurmetabool. Tijdens hemodialyse wordt metronidazol geklaard en de halfwaardetijd verkort tot circa 2,5 uur. Peritoneaal dialyse heeft geen invloed op de eliminatie van metronidazol of zijn metabolieten.

Het metabolisme van metronidazol in patiënten met een verminderde leverfunctie is verminderd, resulterend in een toename van de eliminatie halfwaardetijd en een toegenomen blootstelling. In patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kan de klaring circa 65% afnemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Metronidazol is carcinogeen gebleken bij muizen en ratten na chronische orale toediening. Vergelijkbaar onderzoek bij hamsters gaf echter negatieve resultaten. Epidemiologisch onderzoek heeft geen bewijs geleverd voor een verhoogd carcinogeen risico bij de mens. Metronidazol is mutageen gebleken bij bacteriën *in vitro*. Onderzoek uitgevoerd *in vitro* in zoogdiercellen en *in vivo* bij knaagdieren en mensen leverde geen afdoend bewijs voor een mutageen effect van metronidazol, aangezien sommige studies mutagene effecten rapporteerden en andere studies negatief waren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ovules in PVC/PE strips verpakt in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 00238.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 1971

Datum van laatste verlenging: 7 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 02 mei 2023.