## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten
Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 250 resp. 500 mg metronidazol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Metronidazol Aurobindo 250 mg zijn witte, iets convexe omhulde tabletten met een breukstreep.
Metronidazol Aurobindo 500 mg zijn witte, iets convexe omhulde tabletten met een breukstreep met de letters “CLJ”.
De breukstreep is niet bedoeld om de tablet te verdelen in twee gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Metronidazol is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de volgende indicaties:

- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door Trichomonas vaginalis.
- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door Gardnerella vaginalis.
- Giardiasis
- Amoebiasis: Metronidazol heeft zowel een weefsel- als een contactamoebicide werking. Het verdient aanbeveling tegelijk met of na metronidazol een ander contactamoebicide geneesmiddel toe te dienen. Bij leverabcessen dient de behandeling met metronidazol tevens te worden voorafgegaan door een emetinekuur. Bij suppuratieve leveramoebiasis dienen de abcessen vanzelfsprekend te worden geaspireerd.
- Anaërobe infecties: Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek, waarbij het infuus van 1500 mg/300 ml primair is geïndiceerd als profylacticum bij colonchirurgie. Bij infecties door clostridiën dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met penicilline.
  Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, met name Bacteroides spp. en anaërobe streptokokken.
- Angina van Plaut-Vincent.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Urogenitale Trichomoniasis:

| | |
|---|---|
| Volwassenen en adolescenten: | 3 x 200 mg per dag voor 7 dagen, of<br>2 x 400 mg per dag voor 5-7 dagen of<br>2000 mg als enkele dosis |
| Kinderen < 10 jaar: | 15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 giften voor 7 dagen, of 40 mg/kg lichaamsgewicht als enkele dosis. Maximaal 2000 mg per dosis. |

Gardnerella vaginalis:

*Oraal:*

| | |
|---|---|
| Volwassenen: | 1000 mg per dag, in 1 giften, voor 7 dagen |
| Adolescenten: | 2x 400 mg per dag voor 5-7 dagen, of 2000 mg als enkele dosis. |

Giardiasis:

| | |
|---|---|
| > 10 jaar: | 3x 400 mg per dag voor 5 dagen, of<br>2x 500 mg per dag voor 7-10 dagen, of<br>2000 mg één keer per dag voor 3 dagen. |
| Kinderen<10 jaar: | 1-3 jaar: 500 mg één keer per dag voor 3 dagen<br>3-7 jaar: 600 tot 800 mg één keer per dag voor 3 dagen<br>7-10 jaar: 1000 mg één keer per dag voor 3 dagen |

Alternatief, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht:
15-40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 giften.

Amoebiasis:

| | |
|---|---|
| >10 jaar: | 400 tot 800 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen |
| Kinderen < 10 jaar: | 1-3 jaar: 100 tot 200 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen<br>3-7 jaar: 100 tot 200 mg 4 keer per dag voor 5-10 dagen<br>7-10 jaar: 200 tot 400 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen |

Alternatief kan de dosis uitgedrukt worden per lichaamsgewicht
35-50 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 giften voor 5-10 dagen; maximaal 2400 mg per dag.

Anaërobe infecties:

| | |
|---|---|
| Volwassenen: | 3 x 750 mg per dag of<br>3-4 x 500 mg per dag. |
| Kinderen ≥ 8 weken tot 12 jaar: | De gebruikelijke dosis is 20-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag, gegeven als één enkele dosis of als 7,5 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 uur. De dosis kan worden verhoogd tot 40 mg/kg lichaamsgewicht, per dag |

afhankelijk van de ernst van de infectie. De duur van de behandeling is gewoonlijk 7 dagen.

Kinderen < 8 weken: De gebruikelijke dosis is 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag, gegeven als één enkele dosis of als 7,5 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur.

In neonaten geboren bij een zwangerschapsduur < 40 weken kan accumulatie van metronidazol optreden tijdens de eerste levensweek. Daarom moet bij voorkeur na enkele dagen behandeling de serumconcentratie metronidazol worden

Duur van de behandeling: 7 dagen of, zo nodig, langer (zie ook rubriek 4.1).

Gynaecologische ingrepen:

Volwassenen: 1 g als éénmalige gift, gevolgd door 3 x daags 500 mg tot preoperatief vasten. Na operatie zo nodig nog 24 uur een orale medicatie van 3 x 500 mg.

Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door anaërobe micro-organismen (colonchirurgie):

In de regel zal metronidazol preventief worden toegediend 24 uur voor operatie tot minimaal 4 uur na het sluiten van de wond, of langer, afhankelijk van het risico contaminatie.

Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar: 1 g als éénmalige gift, gevolgd door 3 maal daags 500 mg gedurende 24 uur voor preoperatief vasten.

Kinderen < 12 jaar: 20-30 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele dosis, 1-2 uur voor de ingreep.

Neonaten geboren bij een Zwangerschapsduur < 40 weken: 10 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele dosis, voor de ingreep

Kinderen: Preoperatieve medicatie:

| Leeftijd | Metronidazol oraal (3 maal daags gedurende 2 dagen) | Neomycine oraal (4 maal daags gedurende 3 dagen) |
|---|---|---|
| 5 - 12 jaar | 100 mg | 500 mg |
| 1 - 5 jaar | 5 mg/kg lichaamsgewicht | 250 mg |
| Jonger dan 1 jaar | 5 mg/kg lichaamsgewicht | 125 mg |

Dosering bij angina van Plaut-Vincent:

Dosering als bij infecties met anaërobe bacteriën.

Drie maal daags 750 mg of 3-4 maal daags 500 mg gedurende 7 dagen of langer, indien nodig.
Kinderen tot 12 jaar: 20 mg per kg lichaamsgewicht per etmaal in 3 doses.

Uitbraak van Helicobacter pylori in kinderen:

Als onderdeel van een combinatie behandeling, 20 mg/kg per dag met een maximum van 500 mg in 2 giften voor 7-14 dagen.

*Officiële richtlijnen moeten in acht worden genomen voordat de behandeling wordt gestart.*

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. De dagelijkse dosering dient verlaagd te worden tot 1/3 van de gebruikelijke dosering in 1 gift. (Zie ook rubriek 4.4).

**4.3 Contra-indicaties**
Metronidazol Aurobindo mag niet worden gegeven aan:
- patiënten met een gestoord bloedbeeld,
- patiënten met neurologische aandoeningen,
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor metronidazol of voor één van de hulpstoffen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**
- 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 encephalopathie. Symptomen van hepatische encephalopathie kunnen versterkt worden. Daarom dient bij deze patiënten de metronidazol dosering aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- Het risico bestaat dat na eliminatie van een Trichomonas vaginitis een gonococcen infectie persisteert.
- Bij anaërobe infecties veroorzaakt door Clostridia dient de behandeling steeds te worden
- gecombineerd met penicilline (zie rubriek 4.1).
- De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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).

Metronidazol Aurobindo bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

**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.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vruchtbaarheid
Beschikbare dierexperimentele gegevens duiden niet op een effect van metronidazol op de vruchtbaarheid bij de mens.

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 of voorbijgaande visusstoornissen dient rekening te worden gehouden.

**4.8 Bijwerkingen**
Bijwerkingen kunnen in de volgende frequentie voorkomen: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10)>; soms (≥1/1.000, <1/100)>; zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn dezelfde als bij volwassenen.

<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>
*Zeer zelden*:
- agranulocytosis
- neutropenie
- thrombocytopenie
- voorbijgaande leukopenie.

<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>
*Zelden:*
- anafylaxie.

*Niet bekend:*
- angio-oedeem.

<u>Psychische stoornissen (zie ook rubriek 4.5)</u>
*Zeer zelden*:
- psychotische stoornissen.

*Niet bekend:*
- hallucinaties
- verwardheid
- zwaarmoedige stemming.

<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>
*Zeer zelden:*
meldingen van encephalopathie (bijvoorbeeld verwardheid) en subacuut cerebellair syndroom(bijvoorbeeld ataxie, dysartrie, gestoorde voortbeweging, nystagmus en tremor), welke kunnenherstellen na het staken van de behandeling.

*Niet bekend:*
- hoofdpijn
- slaperigheid
- duizeligheid
- coördinatiestoornissen
- aseptische meningitis

tijdens intensieve en/of langduriger behandeling met metronidazol zijn perifere neuropathie (of voorbijgaande epileptiforme aanvallen) een enkele maal gerapporteerd. In de meeste gevallen was de neuropathie reversibel na staken van de behandeling of verlaging van de dosis.

Oogaandoeningen
*Niet bekend:*
- voorbijgaande visusstoornissen, zoals diplopia, myopia, wazig zien, verminderd scherpzien, veranderingen in het zien van kleuren.
- opticus neuropathie/neuritis.

Maagdarmstelselaandoeningen
*Zeer zelden*:
- pseudomembraneuze colitis.

*Niet bekend:*
- gastro-intestinale klachten, zoals epigastrische pijn, misselijkheid, braken, diarree
- stomatitis, beslagen tong, tongverkleuring[1]
- 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*
- 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).

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:
*Niet bekend:*
- rash, pruritus, overmatig blozen, urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
*Niet bekend:*

- myalgie
- artralgie.

Nier- en urinewegaandoeningen
*Niet bekend:*
- donkerverkleuring van de urine (door de metabolieten).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
*Niet bekend:*
- tinnitus

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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (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 en P01AB01)

Werkingsmechanisme
Metronidazol is een nitroimidazol derivaat. Metronidazol heeft zelf geen antimicrobiële werking. Het vormt een stabiel en doordringbaar startmateriaal, waarvanuit onder anaërobe omstandigheden nitrosoradicalen 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 nitrosoradicaal 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:

| Pathogeen | Gevoelig | Resistent |
|---|---|---|
| Gram-positieve of Gram-negatieve anaëroben | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Helicobacter pylori* | ≤ 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** |
|---|
| *Aërobe Gram-positieve micro-organismen* |
| *Anaërobe micro-organismen* |
| *Bacteroides fragilis* |
| *Clostridium difficile* |
| *Clostridium perfringens* |
| *Fusobacterium* spp. |
| *Peptococcus* spp. |
| *Peptostreptococcus* spp. |
| *Porphyromonas* spp. |
| *Prevotella spp.* |
| *Veillonella spp.* |

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

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na orale toediening wordt metronidazol volledig geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid >90%).
Maximale plasma concentraties worden waargenomen 1-3 uur na inname, met gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 4.6-6.5 µg/ml, 11.5-13 µg/ml, en 30-45 µg/ml na toediening van 250, 500 and 2000 mg metronidazol.
Gelijktijdige inname met voedsel beïnvloedt de biobeschikbaarheid niet.

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.

Metabolisme

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 hydroxymetaboliet met een activiteit van 30 – 65% en de azijnzuurmetaboliet met een activiteit van ongeveer 5%.

Eliminatie
Orale vormen: Metronidazol en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de urine (60-80% van de dosis, 20% als onveranderde stof) en 24% in de ontlasting. De totale klaring bedraagt 1.3 ± 0,3ml/min/kg en de renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De plasma eliminatie halfwaardetijd van metronidazol is ongeveer 8 uur en van de 2-hydroxy metaboliet ongeveer 10 uur.

Speciale patiëntengroepen
De plasma eliminatie-halfwaardetijd van metronidazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie, maar kan verlengd zijn voor de 2-hydroxymetaboliet en de azijnzuurmetaboliet. 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**
Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

**6.1 Lijst van hulpstoffen**
Croscarmellosenatrium, lactosemonohydraat, povidon, magnesiumstearaat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, titaniumdioxide (E171), Macrogol 400.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**
Niet bekend

**6.3 Houdbaarheid**
5 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**
Op grond van de houdbaarheidsstudies is geen speciale bewaartemperatuur noodzakelijk.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**
PVC/Al stripverpakking: 20 of 30 stuks
HDPE tabletflacons met een HDPE/LDPE of HDPE dop: 100 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**
Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074
Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 08652

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten, RVG 07074: 27 juli 1976
Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten, RVG 08652: 12 januari 1981

Datum van laatste verlenging:
Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten, RVG 07074: 27 juli 2016
Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten, RVG 08652: 12 januari 2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 18 april 2023.