

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metronidazol Hikma 5 mg/ml oplossing voor infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg metronidazol.

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg metronidazol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing voor infusie bevat 3,22 mg natriumchloride (gelijkwaardig aan 0,14 mmol natrium)

Elke 100 ml oplossing voor infusie bevat 322 mg natriumchloride (gelijkwaardig aan 14 mmol natrium)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze of licht geelachtige waterige oplossing.

**pH: 4,5 – 7,0**

**Osmolaliteit: 275 – 335 mOsmol/kg**

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Metronidazol Hikma 5 mg/ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de profylaxe en behandeling van infecties waarbij vatbare anaerobe micro-organismen zijn geïdentificeerd of vermoedelijk de oorzaak zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

1. De profylaxe van postoperatieve infecties waarbij verwacht wordt dat anaerobe bacteriën de pathogenen zijn (gynaecologische en intra-abdominale operaties)
2. De behandeling van buikvliesontsteking, hersenabces, necrotiserende longontsteking, osteomyelitis, puerperale sepsis, bekkenabces en postoperatieve wondinfecties waarbij pathogene anaeroben zijn gedetecteerd.

Behandeling van patiënten met bacteriemiëen die voorkomen in samenhang met één van bovengenoemde infecties.

Wanneer er sprake is van zowel een aerobe als anaerobe infectie, dienen antibiotica die geschikt zijn voor de behandeling van de aerobe infectie te worden gebruikt naast Metronidazol Hikma 5 mg/ml.

Een profylactisch gebruik is altijd geïndiceerd vóór operaties met een groot risico op anaerobe 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 anaerobe infecties:

500 mg (100 ml) om de 8 uur. Ook kunnen 1000 mg – 1500 mg dagelijks worden toegediend als een eenmalige dosis.

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 de behandeling worden verlengd waarbij een maximum van 10 dagen in het algemeen niet overschreden dient te worden. (Zie ook rubriek 4.4.)

### Profylaxe van postoperatieve infectie door anaerobe bacteriën:

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

*Oudere patiënten:*

De toediening aan ouderen dient voorzichtig te worden uitgevoerd, vooral bij hoge doses, ondanks het feit dat er nog weinig informatie beschikbaar is omtrent de aanpassing van de dosering.

*Pediatrische patiënten:*

### Behandeling van anaerobe infecties:

- Kinderen > 8 weken tot 12 jaar:  
De gebruikelijke dagdosering is 20 – 30 mg per kg lichaamsgewicht per dag, in één dosis of doses van 7,5 mg per kg lichaamsgewicht om de 8 uur. De dagdosering kan afhankelijk van de ernst van de infectie worden verhoogd tot 40 mg per kg lichaamsgewicht.
- Kinderen < 8 weken oud:  
15 mg per kg lichaamsgewicht in één dosis per dag of verdeeld in doses van 7,5 mg per kg lichaamsgewicht 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 anaerobe bacteriën:

- Kinderen < 12 jaar:

20 – 30 mg/kg lichaamsgewicht die 1 – 2 uur voorafgaand aan een operatie in één dosis wordt gegeven.

- Pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken:  
10 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis voorafgaand aan een operatie.

*Patiënten met nierinsufficiëntie:*

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor deze populatie. De gegevens wijzen niet op een behoefte aan een vermindering van de dosis (zie rubriek 5.2.).

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

Er is geen dosisaanpassing van metronidazol noodzakelijk bij patiënten met nierfalen die intermitterende of continue peritoneale dialyse ondergaan.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Aangezien de halfwaardetijd van het serum wordt verlengd en de plasmaklaring wordt vertraagd bij ernstige vormen van leverinsufficiëntie, hebben patiënten met een ernstige leverziekte lagere doses nodig (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met leverencefalopathie, dient de dagelijkse dosering te worden verminderd tot een derde en kan één keer per dag worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor metronidazol of andere nitro-imidazolderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde 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.

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

Metronidazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via hepatische oxidatie. De klaring van metronidazol kan aanzienlijk belemmerd worden bij patiënten die lijden aan een geavanceerde leverinsufficiëntie. Significante cumulatie kan optreden bij patiënten met hepatische encefalopathie en de als gevolg daarvan hoge plasma metronidazol concentraties kunnen de symptomen van de encefalopathie versterken. Metronidazol dient derhalve met voorzorg te worden toegediend aan patiënten die lijden aan hepatische encefalopathie (zie rubriek 4.2).

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 (zie rubriek 4.8).

In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock; zie ook rubriek 4.8) dient de behandeling met Metronidazol 5 mg/ml oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gestaakt en een vastgestelde noodbehandeling moet worden geïnitieerd door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren 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. Vervolgbehandelingen moeten zoveel 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.

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 in de gaten te worden gehouden.

Dit geneesmiddel bevat 322 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 16,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### Beïnvloeding van laboratoriumtests

Metronidazol beïnvloedt 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.

Patiënten dienen er rekening mee te houden dat het gebruik van metronidazol donkere urine kan veroorzaken.

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 mag metronidazol alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke gevaren 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).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Interacties met andere geneesmiddelen

###### *Amiodaron*

Verlenging van het QT interval en torsade de pointes zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van metronidazol en amiodaron. Het kan van belang zijn om het QT interval op het ECG te monitoren 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 kans op ernstige toxiciteit en mortaliteit bij een verhoogde plasmaconcentratie van busulfan dient gelijktijdig gebruik met metronidazol te worden vermeden.

###### *Carbamazepine*

Metronidazol kan het metabolisme van carbamazepine belemmeren en derhalve de plasmaconcentraties verhogen.

###### *Cimetidine*

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan in geïsoleerde gevallen de eliminatie van metronidazol verminderen en daardoor leiden tot een verhoogde serumconcentratie van 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 serumspiegels van cyclosporine en creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

#### *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, dit wil zeggen 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.

Lithium behandeling dient te worden afgebouwd of gestopt voordat metronidazol wordt toegediend. Plasmaconcentraties van lithium, creatinine en elektrolyten dienen te worden gecontroleerd bij patiënten die behandeld worden met lithium zolang zij metronidazol gebruiken.

#### *Mycofenolaatmofetil*

Stoffen die de flora van het maag-darmstelsel beïnvloeden (bijv. antibiotica) kunnen de orale biologische beschikbaarheid van producten op basis van mycofenolzuur verminderen. Nauwlettend klinisch en laboratoriumgestuurd toezicht op het herkennen van tekenen van een verminderde immunosuppressieve uitwerking van mycofenolzuur wordt aanbevolen voor gebruik bij gelijktijdige behandeling met infectiewerende middelen.

#### *Fenytoïne*

Metronidazol remt de metabolisering van gelijktijdig toegediend fenytoïne, dit wil zeggen 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 CYP 3A4 in de lever. De concentratie van tacrolimus in het bloed en de nierfunctie dienen regelmatig te worden gecontroleerd en de dosis moet overeenkomstig 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*

Het nuttigen van alcoholische dranken moet worden vermeden tijdens de metronidazol therapie om bijwerkingen zoals duizeligheid en braken te voorkomen (disulfiram-achtig effect)

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### 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 misvormingen aan. Bij dierproeven vertoonde metronidazol geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

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

### Borstvoeding

Aangezien metronidazol wordt uitgescheiden via de moedermelk dient de borstvoeding tijdens de behandeling te worden gestaakt. Ook na de beëindiging van de metronidazol therapie, kan de borstvoeding niet worden hervat voor nog eens 2 – 3 dagen door de lange halfwaardetijd van metronidazol.

### 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

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijke slaperigheid, duizeligheid, verwarring, hallucinaties, stuip trekkingen of slechtziendheid van voorbijgaande aard en worden derhalve afgeraden om te rijden of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

## 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 ( $< 1/10.000$ )
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties met candida (bijvoorbeeld genitale infecties)	Pseudomembraneuze colitis, die zich kan voordoen tijdens of na de behandeling, als ernstige aanhoudende diarree. Voor details omtrent de		

		noodbehandeling (zie rubriek 4.4).		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Granulocytopenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie. Zie rubriek 4.4.	Leukopenie, aplastische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Ernstige acute systemische overgevoeligheidsreacties: anafylaxie tot de graad van een anafylactische shock (zie rubriek 4.4).		Milde tot matige overgevoeligheidsreacties, bijv. huidreacties (zie "Huid- en onderhuidaandoeningen" hieronder) Angio-oedeem
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				Anorexie
<b>Psychische stoornissen</b>			Psychotische stoornissen, inclusief verwardheidstoestand, hallucineren	Depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			Encefalopathie, koorts, hoofdpijn, visusstoornissen, bewegingsstoornissen, ataxie, dysartrie, vertigo, sufheid, duizeligheid, convulsies.	Slaperigheid of slapeloosheid, myoclonus, epileptische aanvallen, perifere neuropathie die zich manifesteert als paresthesie, pijn, doof gevoel en tintelingen met betrekking tot 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. Zie rubriek 4.4.
<b>Oogaandoeningen</b>			Visusstoornissen, bijvoorbeeld diplopie, myopie.	Oculogyrische crisis, neuropathie/neuritis van de nervus opticus (geïsoleerde gevallen)
<b>Hartaandoeningen</b>		ECG-veranderingen, zoals afplating van de T-top		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>				Braken, misselijkheid,



				diarree, glossitis en stomatitis, oprispingen met (bittere) smaak, drukkend gevoel in het epigastrium, metaalsmaak, beslagen tong. Dysfagie (veroorzaakt door effecten van metronidazol op het centrale zenuwstelsel)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Afwijkende leverenzym- en bilirubinewaarden. Hepatitis, icterus, pancreatitis.	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Allergische huidreacties, bijv. pruritus, urticaria syndroom van Stevens-Johnson	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			Myalgie, artralgie	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Donkergekleurde urine (als gevolg van een metaboliet van metronidazol)	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				Irritatie van een aangeprikt bloedvat (tot tromboflebitis) na intraveneuze toediening, toestand van zwakte, koorts

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

#### Pediatische 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

De verschijnselen en symptomen van een overdosis kunnen zich uiten als de bijwerkingen zoals beschreven in rubriek 4.8. Eenmalige orale doses metronidazol tot 12g zijn gerapporteerd

bij zelfmoordpogingen en accidentele overdoses. De symptomen bleven bij braken, ataxie en lichte desoriëntatie.

### *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 anaerobe omstandigheden worden door het microbiële pyruvaat ferridoxine-oxidoreductase, uit metronidazol op DNA inwerkende nitrosoradicalen gevormd door middel van oxidatie van ferridoxine en flavodoxine. Deze nitrosoradicalen vormen adducten met baseparen waardoor breuken in de DNA-keten ontstaan met celdood tot gevolg.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werking van metronidazol is afhankelijk van de concentratie. 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 betrokken micro-organismen.

#### Breekpunten

Voor het testen van metronidazol worden reguliere oplossingsreeksen gebruikt. De volgende minimaal remmende concentraties zijn vastgesteld om gevoelige en resistente micro-organismen van elkaar te onderscheiden:

De breekpunten van EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 7.1, March 2017*) voor het onderscheid tussen gevoelige (S) en resistente (R) micro-organismen zijn als volgt:

Micro-organisme	Gevoelige	Resistente
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere grampositieve anaeroben	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Gramnegatieve anaeroben	≤ 4 mg	> 4 mg/l

<sup>1</sup> De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische afkapwaarden (ECOFFs), die wild-types isoleert van de organismen met verminderde gevoeligheid.

*Lijst van gevoelige en resistente micro-organismen:*

<b>Veelal gevoelige species</b>
<i>Anaeroben</i>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>o</sup>

<i>Clostridium perfringens</i> <sup>oΔ</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>o</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>o</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>o</sup>

<b>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen</b>
<b>Gramnegatieve aeroben</b>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaeroben</b>

<b>Inherent resistente organismen</b>
Alle obligaet aeroben
<b>Grampositieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b>Gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

<sup>o</sup> Op het moment dat deze tabellen werden gepubliceerd, waren er geen up-to-date gegevens beschikbaar. In primaire literatuur, standaard referentieboeken en therapie aanbevelingen wordt de gevoeligheid van de respectievelijke stammen aangenomen.

<sup>Δ</sup> 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. Stammen van *Bacteroides* die resistent zijn voor metronidazol hebben genen die coderen voor nitroimidazolreductasen die nitroimidazolen omzetten in aminoimidazolen. Hierdoor wordt de vorming van de antibacterieel werkzame nitrosoradicalen geremd.

Er is volledige kruisresistentie tussen metronidazol en de andere nitroimidazolderivaten (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

Metronidazol wordt gemakkelijk opgenomen door het maagdarmkanaal en de orale biologische beschikbaarheid is > 90%. Om deze reden zal dezelfde mg dosis leiden tot een vergelijkbare blootstelling (AUC) bij overschakeling tussen intraveneuze en orale dosering. Omdat Metronidazol 5 mg/ml oplossing voor infusie intraveneus wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid 100%.

### Distributie

Metronidazol wordt na injectie bijna volledig verdeeld over de lichaamsweefsels. 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.

Metronidazol komt voor in de meeste weefsels en vloeistoffen in het lichaam, waaronder gal, botten, cerebrale abcessen, cerebrospinaal vocht, lever, speeksel, spermavocht en vaginale secreties, en bereikt daarin concentraties die gelijk zijn aan die in plasma.

### Biotransformatie

Metronidazol wordt gemetaboliseerd in de lever via zijketenoxidatie en glucuronide vorming. Een voorbeeld van de bijbehorende metabolieten is een zuuroxidatie product, een hydroxyderivaat en glucuronide. De voornaamste metaboliet in het serum is de gehydroxyleerde metaboliet, de voornaamste metaboliet in urine is de zuurmetaboliet.

### 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 8 (6-10) uur.

### ***Kenmerken bij speciale patiëntengroepen:***

Nierinsufficiëntie vertraagt de uitscheiding slechts in geringe mate. De eliminatiehalfwaardetijd van metronidazol blijft onveranderd bij nierfalen, ook al houden zulke patiënten de metabolieten van metronidazol vast. De klinische significantie hiervan is nog niet bekend.

Vertraagde plasmaklaring en verlengde serumhalfwaardetijd (tot 30 uur) wordt verwacht bij ernstige leverziekten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### ***Toxiciteit van herhaalde doses***

Bij honden traden ataxie en tremor op na herhaalde toediening. 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 werd als mutageen bevonden bij bacteriën na nitroreductie, ondanks het feit dat het niet mutageen was in zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo*. Bovendien werd geen DNA-schade waargenomen in de lymfocyten van patiënten die behandeld werden met metronidazol.

Er zijn aanwijzingen die suggereren dat metronidazol carcinogeen is bij muizen en ratten. Er was een incidentietoename van longtumoren bij muizen (na de orale toediening van het 3,1-voudige van de maximaal aanbevolen dosis metronidazol van 1.500 mg/d bij mensen), dit lijkt echter niet het gevolg te zijn van een genotoxisch mechanisme aangezien geen veranderingen in

de mutatiesnelheden werden waargenomen in verschillende organen van transgene muizen die hoge doses metronidazol kregen toegediend.

### ***Reproductietoxiciteit***

Er werd geen teratogeniciteit of embryotoxiciteit waargenomen bij dierproeven met ratten of konijnen.

Bij herhaalde toediening gedurende 26-80 weken aan ratten, werden testiculaire en prostaat dystrofie waargenomen bij hoge doses (het 14,2 tot 28,5-voudige van de maximaal aanbevolen dosis metronidazol van 1.500 mg/d bij mensen).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Dinatriumfosfaat anhydraat  
Citroenzuur anhydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Polypropyleen zak: 2 jaar.  
Onmiddellijk na eerste opening gebruiken

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Niet in de koelkast bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (aluminium omhulsel) ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zakken van polypropyleen met een draaiopening van polypropyleen in een aluminium omhulsel met 100 ml oplossing, verpakt in dozen van 1 en 10 zakken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Niet gebruiken bij zichtbare vaste deeltjes of als de oplossing troebel is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6, 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: + 351 219 608 410  
Email: portugalgeral@hikma.com

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

RVG 116727

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2017

Datum van laatste verlenging: 28 april 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 juli 2023