


Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg metronidazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, omhulde tabletten, met de letters 'M' en '250' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metronidazol is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen:

- Behandeling van infecties veroorzaakt door metronidazolgevoelige micro-organismen (peritonitis, hersenabces, osteomyelitis, puerperale koorts, bekken abces, wondinfecties na een operatie)
- Preventie van postoperatieve anaerobe bacteriële infecties
- Urogenitale trichomoniasis
- Bacteriële vaginose
- Amoebiase
- Giardiase
- Acute parodontale infecties, waaronder acute ulceratieve gingivitis
- Helicobacter pylori-infectie geassocieerd met een maagzweer, in combinatie met andere aanbevolen geneesmiddelen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening


Hieronder is de gebruikelijke aanbevolen dosering weergegeven.

Postoperatieve preventie van infecties veroorzaakt door anaerobe bacteriën (in gynaecologische of colorectale chirurgie)

Metronidazol wordt 24 uur vóór de operatie preventief toegediend tot minimaal 4 uur na wondsluiting, of langer, afhankelijk van het risico op besmetting.

Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar starten met een dosering van 1000 mg (4 tabletten van 250 mg), gevolgd door 1 tablet van 250 mg driemaal daags totdat men nuchter moet blijven voor de operatie. Kinderen jonger dan 12 jaar krijgen 20 tot 30 mg/kg als enkele dosis 1 tot 2 uur voor de operatie.

Pasgeborenen geboren vóór 40 weken zwangerschap: 10 mg/kg in een enkele dosis voor een operatie.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 2 van 13

Anaerobe bacteriële infectie

Metronidazol kan therapeutisch worden gebruikt als enkel geneesmiddel of in combinatie met andere antibacteriële middelen. De gemiddelde behandelingsperiode mag niet langer dan 7 dagen zijn. Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar: 1 of 2 tabletten van 250 mg driemaal per dag.
 Kinderen vanaf 8 weken tot 12 jaar: De gebruikelijke dagelijkse dosering is 20 tot 30 mg/kg als enkele dosis of in verdeelde doses van 7,5 mg/kg toegediend om de 8 uur. De dagelijkse dosering kan worden verhoogd tot 40 mg/kg, afhankelijk van de ernst van de infectie. De duur van de behandeling is meestal 7 dagen.
 Kinderen jonger dan 8 weken: 15 mg/kg per dag als enkele dosis of in verdeelde doses van 7,5 mg/kg toegediend om de 12 uur.
 Bij zuigelingen geboren vóór 40 weken zwangerschap kan in de eerste levensweek accumulatie van metronidazol optreden, dus na een paar dagen moeten de concentraties metronidazol in serum worden gecontroleerd.

Trichomoniase

Volwassenen en jongeren vanaf 10 jaar: 2000 mg als enkele dosis of 250 mg driemaal daags gedurende 7 dagen of 500 mg tweemaal daags gedurende 5-7 dagen.
 De behandeling moet gelijktijdig worden uitgevoerd bij seksuele partners.
 Kinderen jonger dan 10 jaar: 40 mg/kg oraal in een enkele dosis of 15 tot 30 mg/kg per dag verdeeld over 2-3 doses gedurende 7 dagen. Een enkele dosis mag niet hoger zijn dan 2000 mg.

Bacteriële vaginose

Volwassenen: 500 mg (2 tabletten van 250 mg) 's morgens en 's avonds gedurende 7 dagen, of 2000 mg in één enkele dosis (eenmaal).
 Jongeren: 2000 mg in één enkele dosis (eenmaal).

Amoebiase Volwassenen: 750 mg (3 tabletten van 250 mg) driemaal per dag gedurende 5-10 dagen.
 Jongeren en kinderen vanaf 10 jaar: 500 mg tot 750 mg driemaal per dag gedurende 5-10 dagen.

Kinderen van 7 tot 10 jaar: 250 mg driemaal per dag gedurende 5-10 dagen. Een alternatief doseringsschema voor deze aandoening (de dosis in mg per kg) is 35 tot 50 mg/kg per dag in 3 verdeelde doses gedurende 5 tot 10 dagen, maximaal 2400 mg per dag.

Giardiase

Volwassenen: 250 mg driemaal per dag gedurende 5-7 dagen, of 2000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.
 Jongeren en kinderen vanaf 10 jaar: 2000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7 tot 10 dagen.

Kinderen van 7 tot 10 jaar: 1000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.

Kinderen van 3 tot 7 jaar: 750 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.

Kinderen van 1 tot 3 jaar: 500 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.


Een alternatief doseringsschema voor deze aandoening (de dosis in mg per kg) is 15 tot 40 mg/kg per dag in 2 of 3 verdeelde doses.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Metronidazol wordt gedurende ten minste 7 dagen gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die zijn voorgeschreven voor de behandeling van infecties door *Helicobacter pylori*.

Volwassenen: 500 mg (2 tabletten van 250 mg) 2-3 maal per dag gedurende 7-14 dagen.

Kinderen en jongeren: 20 mg/kg per dag, niet meer dan 2 tabletten (500 mg) tweemaal per dag gedurende 7-14 dagen. Raadpleeg de officiële richtlijnen voordat u met de behandeling begint.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 3 van 13

Acute ulceratieve gingivitis

Volwassenen: 250 mg 2-3 maal per dag gedurende 3 dagen.
 Kinderen: van 35 tot 50 mg/kg per dag in 3 verdeelde doses gedurende 3 dagen.

Acute Parodontale infecties

Volwassenen: 250 mg 2-3 maal per dag gedurende 3-7 dagen.
 Zuigelingen en kinderen die minder wegen dan 10 kg proportioneel lagere doses toedienen.

Gebruik bij 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).

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet de dagelijkse dosering metronidazol worden verlaagd tot één derde en moet deze dosis eenmaal daags worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over deze populatie. Deze gegevens wijzen er niet op dat de dosis moet worden verlaagd (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 standaard dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfalen die intermitterende peritoneale dialyse (IPD) of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan.

Gebruik bij oudere patiënten

Bij oudere patiënten moet het medicijn met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, vooral in hoge doses.

Wijze van toediening

Orale toediening.

Voor sommige van de hierboven beschreven doseringen zijn er ook andere geneesmiddelen die metronidazol bevatten beschikbaar met een andere sterkte (filmomhulde tablet, 500 mg) en in een andere farmaceutische vorm (oplossing voor infusie, 5 mg/ml).

4.3 Contra-indicaties


- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het eerste trimester van de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Regelmatige klinische en laboratoriumcontroles (inclusief volledige bloedtelling) worden aangeraden bij hoge doses of langdurige behandeling, bij eerder voorgevallen bloeddyscrasie, bij ernstige infectie en bij ernstige leverinsufficiëntie.

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.

- Metronidazol heeft geen directe bactericide activiteit tegen aerobe bacteriën en facultatief anaerobe bacteriën.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 4 van 13

- Infectie met *Neisseria gonorrhoeae* kan nog steeds aanhouden, ondanks de eliminatie van infectie met *Trichomonas vaginalis*.
- Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de urine door het gebruik van metronidazol donkerder van kleur kan worden.
- 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 en laboratoriummonitoring. 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.
- In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische shock; zie ook rubriek 4.8) dient de behandeling met Metronidazol onmiddellijk te worden stopgezet en moet met een gepaste spoedeisende behandeling worden begonnen door bevoegde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
- Gevallen van ernstige bulleuze huidreacties, soms fataal, zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld met metronidazol (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen en de reacties van de huid zorgvuldig in de gaten houden. Als de patiënt symptomen van SJS of TEN heeft (bijv. griepachtige symptomen, progressieve huiduitslag, vaak met blaren of veranderingen in de slijmvliezen) of AGEP (gegeneraliseerd febrile erytheem geassocieerd met puisten), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).
- Vanwege het risico op verergering van neurologische symptomen, moet metronidazol met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met actieve of chronische aandoeningen van het perifere en centrale zenuwstelsel.
- Controleer of de patiënt geen bijwerkingen zoals perifere of gegeneraliseerde neuropathie vertoont (waaronder paresthesiën, ataxie, duizeligheid, toevallen).
- Convulsies, 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 werden behandeld. Als neurologische afwijkingen optreden, moet de baten-risicoverhouding van voortzetting van de behandeling onmiddellijk worden geëvalueerd (zie rubriek 4.8).
- Metronidazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door middel van oxidatie in de lever. Bij gevorderde leverinsufficiëntie kan de klaring van metronidazol sterk verminderd zijn. Er kan significante stapeling optreden bij patiënten met hepatische encefalopathie, en de resulterende hoge plasmaconcentraties van metronidazol kunnen bijdragen aan de symptomen van de encefalopathie. Metronidazol moet daarom met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met hepatische encefalopathie (zie rubriek 4.2).
- 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 gemonitord.
- Patiënten moeten worden geadviseerd geen alcohol te gebruiken tijdens de behandeling met metronidazol en gedurende ten minste 48 uur na het einde van de behandeling, vanwege het risico op disulfiram-reactie (zie rubriek 4.5).
- Metronidazol kan de resultaten van de bepaling van aspartaataminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH), triglyceriden en bloedglucose verstoren, waardoor de waarden worden verlaagd (mogelijk tot nul).
- 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 daarom worden gebruikt na een zorgvuldige baten-risicobeoordeling en uitsluitend als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is. Leverfunctietests moeten vlak voor aanvang, tijdens en na

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 5 van 13

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.

- 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.

Dit middel 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

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 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 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 remmen en daardoor de plasmaconcentratie ervan verhogen.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan in geïsoleerde gevallen de eliminatie van metronidazol verminderen en daardoor 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 niet-geconjugeerde steroïden te verminderen. Daardoor neemt de plasmaconcentratie van het werkzame steroïde af. Deze ongewone interactie kan zich voordoen bij vrouwen met een hoge excretie van geconjugeerde steroïden via de gal. Er zijn case reports waarin wordt beschreven dat een oraal anticonceptivum niet effectief bleek bij gebruik van verschillende antibiotica, bv. ampicilline, amoxicilline, tetracyclines en ook metronidazol.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 6 van 13

Coumarine derivaten

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.

Ciclosporine

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

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. De lithiumbehandeling moet worden afgebouwd of gestaakt voordat metronidazol wordt toegediend. Plasmaconcentraties van lithium, creatinine en elektrolyten moeten worden gemonitord bij patiënten die worden behandeld met lithium terwijl zij metronidazol krijgen.

Mycofenolaatmofetil

Stoffen die de maagdarmflora veranderen (bv. antibiotica) kunnen de orale biologische beschikbaarheid van mycofenolzuurproducten verminderen. Zorgvuldige klinische en laboratoriummonitoring 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 CYP 3A4 in de lever. De concentratie van tacrolimus in het bloed en de nierfunctie dienen regelmatig te worden gecontroleerd en de dosis moet dienovereenkomstig worden bijgesteld, vooral aan het begin of einde 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

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 7 van 13

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 van misvormingen aan. Bij dierproeven met metronidazol werd geen teratogeniciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van metronidazol is gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Tijdens het tweede en derde trimester mag Metronidazol alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's op schade bij het kind.

Borstvoeding

Metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, met concentraties vergelijkbaar met de concentraties in het plasma. Metronidazol mag niet worden gebruikt tijdens borstvoeding. Als de behandeling echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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 dosering voor mensen liggen.

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

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van duizeligheid, verwarring, hallucinaties, convulsies of visusstoornissen. Als dergelijke symptomen optreden, wordt aangeraden om niet te rijden en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van onderstaande bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: 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 (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De incidentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn hetzelfde als bij volwassenen.

Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam bij aanbevolen behandelingschema's. Artsen die overwegen continue therapie toe te passen voor de verlichting van chronische aandoeningen, voor langere perioden dan aanbevolen, worden geadviseerd om het mogelijke therapeutische voordeel af te wegen tegen het risico van perifere neuropathie.


Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: superinfecties met candida (bv. genitale infecties)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: agranulocytose, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 8 van 13

Niet bekend: leukopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: ernstige acute systemische overgevoelighedsreacties: anafylaxie tot en met anafylactische shock (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: milde tot matige overgevoelighedsreacties, bv. huidreacties, (zie "Huid- en onderhuidaandoeningen" hieronder), angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: anorexie.

Psychische stoornissen

Zeer zelden: psychotische stoornissen, waaronder verwardheid en hallucinaties.

Niet bekend: depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- encefalopathie (bijv. verwardheid, koorts, hoofdpijn, hallucinaties, paralyse, lichtgevoeligheid, visus- en bewegingsstoornissen, stijve nek) en subacuut cerebellair syndroom (bijv. verlies van coördinatie, onduidelijke spraak, loopstoornis, nystagmus en tremor) dat kan verdwijnen na het staken van de toediening van het product;
- sufheid, duizeligheid, tremor, hoofdpijn.

Niet bekend:

- slaperigheid of slapeloosheid, myoclonus, perifere sensorische neuropathie of voorbijgaande epileptische aanvallen in de meeste gevallen, de neuropathie verdween na stopzetting of verlaging van de dosis metronidazol;
- aseptische meningitis.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: visuele stoornissen, zoals dubbelzien en bijziendheid, in de meeste gevallen van voorbijgaande aard.

Niet bekend: oculogyrische crisis, optische neuropathie, optische neuritis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend:

- dysgeusie, glossitis en stomatitis, beslagen tong, braken, misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen, zoals buikpijn en diarree;
- dysfagie (veroorzaakt door effecten van metronidazol op het centrale zenuwstelsel)

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden:

- verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT, alkalische fosfatase), of gemengde cholestatistische hepatitis, hepatocellulair letsel, icterus, en pancreatitis


Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: allergische huidreacties, bijv. pruritus, urticaria, Stevens-Johnson syndroom.

Niet bekend: erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: myalgie, artralgie.

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 9 van 13

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: donkergekleurde urine (veroorzaakt door de metabolieten van metronidazol).

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).

4.9 Overdosering

De lethale dosis metronidazol voor de mens is niet bekend.

In individuele gevallen, zijn bij het gebruik van oraal metronidazol in een dosis van 6 tot 10,4 g om de andere dag gedurende 5-7 dagen symptomen van neurotoxiciteit waargenomen, waaronder convulsieve toestanden en perifere neuropathieën. Na toediening van een enkele dosis van 15 g metronidazol ondervonden patiënten misselijkheid, braken en ataxie.

Behandeling van overdosering

In geval van vergiftiging symptomatische en ondersteunende behandeling toepassen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen protozoa, imidazolderivaten, ATC code P01AB01

Metronidazol is een nitro-imidazolderivaat met antimicrobiële en antiprotozoa activiteit.

Werkingsmechanisme

Metronidazol zelf is onwerkzaam. Het is een stabiele chemische verbinding die micro-organismen kan binnendringen. Onder anaerobe omstandigheden worden door het microbiële pyruvaat-ferredoxine-oxidoreductase, uit metronidazol op DNA inwerkende nitroso-radicalen gevormd door middel van oxidatie van ferredoxine en flavodoxine. Deze nitroso-radicalen 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 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, Versie 8.0, mei 2018*) voor het onderscheid tussen gevoelige (S) en resistente (R) micro-organismen zijn als volgt:

Organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2207 Pag. 10 van 13

Andere grampositieve anaeroben	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Gram-negatieve anaeroben	≤ 4 mg	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ¹	≤ 8 mg	> 8 mg/l


¹ De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische cut-off-waarden (ECOFF's), die onderscheid maken tussen wildtype-isolaten en die met verminderde gevoeligheid.

Lijst van gevoelige en resistente micro-organismen.

Veelal gevoelige species
<i>Anaeroben</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>Bacteroides fragilis</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>Gram-negatieve aeroben</i>
<i>Helicobacter pylori</i>

Inherent resistente organismen
<i>Alle obligaat aeroben</i>
<i>Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 11 van 13

° Op het moment 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 respectievelijke species verondersteld

△ 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 nitro-imidazolreductasen die nitroimidazolen omzetten in amino-imidazolen. Hierdoor wordt de vorming van de antibacterieel werkzame nitroso-radicalen 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, waaronder de bepaling van het soort micro-organisme en de gevoeligheid ervan voor metronidazol.

Voor de behandeling van anaerobe bacteriën van het geslacht *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, Anaerobe cocci en *Gardnerella vaginalis* en protozoa *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* en *Balantidium*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt metronidazol snel geabsorbeerd, tenminste 80% in minder dan 1 uur. Serumpieken verkregen na orale toediening zijn vergelijkbaar met die verkregen na intraveneuze toediening in equivalente doses.

De orale biologische beschikbaarheid is 100%. Het wordt niet significant veranderd door gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

- Ongeveer 1 uur na inname van een enkele dosis van 500 mg, is de bereikte maximale serumconcentratie gemiddeld 10 microgram/ml.
- Plasma halfwaardetijd is 8 tot 10 uur.
- De liaison voor bloedeiwitten is laag: minder dan 20%.
- Het schijnbare distributievolume is belangrijk, ongeveer 40 L (d.w.z. 0,65 l/kg)
 - De diffusie is snel en verhoogd, met concentraties in de buurt van de serumwaarden, in longen, nieren, lever, huid, gal, liquor cerebrosppinalis, speeksel, zaadvloeistof, vaginale afscheiding.


Metronidazol passeert de placentabarière en wordt uitgescheiden in de moedermelk

Biotransformatie

Metabolisme is in wezen hepatisch. Door oxidatie worden 2 hoofdmethylmetabolieten gevormd:

- De "alcohol" metaboliet, de belangrijkste metaboliet, met een bactericide activiteit op anaerobe bacteriën equivalent aan ongeveer 30% van die van metronidazol en een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 11 uur.
- De "zure" metaboliet, in lage concentratie, en met een bactericide activiteit van ongeveer 5% van die van Metronidazol.

Eliminatie

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 12 van 13

Hoge lever- en galconcentratie. Lage concentratie in het colon. Lage fecale eliminatie. Excretie is hoofdzakelijk urinair omdat ongeveer 35 tot 65% van de toegediende dosis metronidazol en zijn geoxideerde metabolieten in de urine worden uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit na herhaalde doses

Na herhaalde toediening bij honden werden ataxie en tremor waargenomen. Een dosisafhankelijke toename van hepatocellulaire degeneratie werd waargenomen tijdens een 12 maanden durend onderzoek bij apen.

Mutageen en carcinogeen vermogen

Metronidazol was mutageen bij bacteriën na nitroreductie, maar niet mutageen bij zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo*. Bovendien werd geen DNA-schade waargenomen in de lymfocyten van met metronidazol behandelde patiënten.

Er zijn aanwijzingen die wijzen op carcinogeniteit van metronidazol bij muizen en ratten. Er was een toename in het aantal longtumoren bij muizen (na orale toediening van 3,1 maal de maximale aanbevolen dosering van 1.500 mg/d voor de mens). Dit lijkt echter niet het gevolg te zijn van een genotoxisch mechanisme, aangezien er in diverse organen van transgene muizen geen verandering in het percentage mutaties werd vastgesteld na hoge doses metronidazol.

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïszetmeel)
Hydroxypropylcellulose
Watervrij colloïdaal silica
Natriumzetmeelglycolaat
Stearinezuur

Tabletomhulling:

Hypromellose 2910 (5cps)
Polyethyleenglycol.


6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Metronidazol Auro 250 mg, filmomhulde tabletten	RVG 123350	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2207	Pag. 13 van 13

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 20, 21 of 40 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

RVG 123350

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 20 september 2021