

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol 5 mg/ml in VIAFLO, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per zak van 100 ml 500 mg metronidazol (5 mg/ml).
Osmolariteit: 308 mOsm/l. pH: 4.5 tot 6.0

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, bijna kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Anaerobe infecties : Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaerobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek.

Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaerobe micro-organismen, met name *Bacteroides spp.* en anaerobe streptokokken.

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Anaerobe infecties

Volwassenen : 500 mg (100 ml), elke 8 uur (20 tot 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag)

Kinderen \geq 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 gecontroleerd.

Gardnerella vaginalis

Adolescenten: 2 x 400 mg per dag voor 5-7 dagen, of 2000 mg als enkele dosis.

Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door anaerobe micro-organismen:

Doorgaans wordt metronidazol preventief toegediend 24 uur vóór de operatie tot minimaal 4 uur na het sluiten van de wond, of langer, afhankelijk van het risico op contaminatie.

Kinderen < 12 jaar: 20-30 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele dosis, 2-3 uur voor de ingreep.
Neonaten, geboren bij een zwangerschapsduur < 40 weken: 10 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele dosis, 2-3 uur voor de ingreep.

Trichomoniasis:

Volwassenen en adolescenten: 3 x 200 mg per dag voor 7 dagen, of
2 x 400 mg per dag voor 5-7 dagen, of
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.

Giardiasis:

Volwassenen en kinderen \geq 10 jaar: 3 x 400 mg per dag voor 5 dagen, of
2 x 500 mg per dag voor 7-10 dagen, of
2000 mg één keer per dag voor 3 dagen.
Kinderen < 10 jaar: 1-3 jaar: 500 mg één keer per dag voor 3 dagen.
3-7 jaar: 600 tot 800 mg één keer per dag voor 3 dagen.
7-10 jaar: 1000 mg één keer per dag voor 3 dagen.

Als alternatief, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht:

15-40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 giften.

Amoebiasis:

Volwassenen en kinderen \geq 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.
3-7 jaar: 100 tot 200 mg 4 keer per dag voor 5-10 dagen.
7-10 jaar: 200 tot 400 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen.

Als alternatief kunnen de dosissen worden uitgedrukt in lichaamsgewicht

35-50 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 giften voor 5-10 dagen; maximaal 2400 mg per dag.

Gynaecologische ingrepen

Volwassenen : 500 mg (100 ml), meteen vóór, gedurende of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 uur en 16 uur postoperatief, indien nodig.

Colonchirurgie :

Volwassenen :

a. 500 mg (100 ml), meteen vóór, gedurende of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid 8 uur en 16 uur postoperatief.

b. 1500 mg (300 ml) als eenmalige dosis, één uur vóór de operatie.

Kinderen tot 12 jaar :

7,5 mg (1,5 ml) per kg lichaamsgewicht, gevolgd door dezelfde hoeveelheid elke 8 uur, indien dit noodzakelijk wordt geacht.

Appendectomie :

Volwassenen : 500 mg (100 ml), meteen vóór, gedurende of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 uur en 16 uur postoperatief, indien nodig.

Kinderen tot 12 jaar : 7,5 mg (1,5 ml) per kg lichaamsgewicht, gevolgd door dezelfde hoeveelheid elke 8 uur, indien dit noodzakelijk wordt geacht.

Wijze van toediening

Metronidazol 5 mg/ml dient als intraveneuze infusie gegeven te worden met een snelheid van ongeveer 5 ml/minuut (komt overeen met 1 zak in 30-60 minuten). Zodra mogelijk, dient overgeschakeld te worden naar orale medicatie.

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.

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

Dosering bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverfunctiestoornissen is de uitscheiding van metronidazol verminderd, resulterend in accumulatie van metronidazol. De dagelijkse dosering dient verlaagd te worden tot 1/3 van de gebruikelijke dosering toe te dienen in één gift. (Zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

Dosering bij ouderen:

Er is geen informatie bekend over een noodzakelijke doseringsaanpassing bij ouderen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere imidazolderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosis metronidazol dient indien nodig te worden verlaagd. Metronidazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door middel van leveroxidatie. Bij gevorderde leverinsufficiëntie kan de klaring van metronidazol sterk verminderd zijn. De baten en risico's van het gebruik van metronidazol voor de behandeling van trichomoniasis bij dergelijke patiënten dient zorgvuldig te worden afgewogen (voor aanpassing van de dosering, zie rubriek 4.2). De plasmaspiegels van metronidazol dienen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hepatische encefalopathie. Patiënten met ernstige hepatische encefalopathie metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol. Dit kan exacerbatie van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel (CZS) veroorzaken. De dosis metronidazol dient te worden verlaagd zoals vereist.

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 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.

Actieve aandoening van het centrale zenuwstelsel:

Metronidazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een actieve aandoening van het perifere of het centrale zenuwstelsel. Er zijn ernstige neurologische stoornissen (waaronder insulpen en perifere en optische neuropathieën) gemeld bij met metronidazol behandelde patiënten. Staak de behandeling met metronidazol indien er ongewone neurologische symptomen optreden, zoals ataxie, duizeligheid, verwarring of andere bijwerkingen van het CZS. Het risico op verergering van de neurologische toestand moet in overweging worden genomen bij patiënten met stabiele of progressieve paresthesie, epilepsie of een actieve aandoening van het centraal zenuwstelsel, met uitzondering van hersenabces.

Encefalopathie is gemeld in verband met cerebellaire toxiciteit gekenmerkt door ataxie, duizeligheid, dysartrie, en gepaard met laesies van het CZS die werden waargenomen op MRI-beelden (magnetische kernspinresonantie). CZS-symptomen en -laesies zijn over het algemeen reversibel binnen enkele dagen tot weken na het staken van de behandeling met metronidazol.

Er kan aseptische meningitis optreden bij behandeling met metronidazol. Symptomen hiervan kunnen optreden binnen enkele uren na toediening van de dosis en verdwijnen meestal na het staken van de metronidazoltherapie (zie rubriek 4.8)

Bloeddyscrasie

Metronidazol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bewezen bloeddyscrasie of een voorgeschiedenis van bloeddyscrasie, aangezien agranulocytose, leukopenie en neutropenie zijn waargenomen na toediening van metronidazol.

Nieraandoening:

Metronidazol wordt verwijderd tijdens hemodialyse en moet worden toegediend nadat de procedure is beëindigd.

Patiënten met een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, moeten worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit door de mogelijke stapeling van toxische metronidazolmetabolieten.

Patiënten met een natriumbepert dieet:

Dit geneesmiddel bevat 13,5 mmol (310 mg) natrium per 100 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Alcohol:

Patiënten moet worden geadviseerd het gebruik van alcoholische dranken of alcoholhoudende producten te staken vóór, tijdens en tot 72 uur na toediening van metronidazol vanwege een disulfiramachtig effect (buikkrampen, misselijkheid, hoofdpijnen, overmatig blozen, braken en tachycardie). Zie rubriek 4.5.

Intensieve of langdurige metronidazoltherapie:

In de regel is de therapieduur met i.v. metronidazol of andere imidazolderivaten gewoonlijk korter dan 10 dagen. Deze periode mag alleen worden overschreden in individuele gevallen na een zeer strikte afweging van de voordelen en de risico's. Alleen in uiterst zeldzame gevallen mag de behandeling worden herhaald. Beperking van de behandelingsduur is noodzakelijk omdat schade aan de menselijke kiemcellen niet kan worden uitgesloten.

Intensieve of langdurige metronidazoltherapie mag alleen plaatsvinden onder nauwlettend toezicht vanwege klinische en biologische effecten en onder leiding van een specialist. Indien langdurige therapie vereist is, dient de arts de mogelijkheid van perifere neuropathie of leukopenie in gedachten te houden. Beide effecten zijn gewoonlijk reversibel.

Bij langdurige behandeling moet worden gecontroleerd op het optreden van bijwerkingen als paresthesie, ataxie, duizeligheid en convulsieve crises. Kuren met hoge doseringen zijn in verband gebracht met voorbijgaande epileptiforme aanvallen.

Monitoring:

Vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen worden regelmatige klinische controles en laboratoriumonderzoeken (waaronder een bloedtelling) geadviseerd in geval van behandeling met een hoge dosering, langdurige of herhaalde behandeling, eerder voorgekomen bloeddyscrasie, ernstige infectie en ernstige leverinsufficiëntie.

Algemeen:

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de urine door metronidazol donkerder van kleur kan worden (door metronidazolmetabolieten).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-aanbevolen gelijktijdige therapie:

Disulfiram: gelijktijdig gebruik van metronidazol en disulfiram kan psychotische reacties en verwarring tot gevolg hebben. Metronidazol mag niet worden gegeven aan patiënten die in de afgelopen twee weken disulfiram hebben gebruikt.

Alcohol: disulfiramachtig effect (warmte, roodheid, braken, tachycardie).

Het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen moet worden vermeden. Patiënten moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling en tot 72 uur na de behandeling met metronidazol geen alcoholhoudende dranken te gebruiken vanwege een disulfiramachtige reactie (antabuseffect) (overmatig blozen, braken en tachycardie).

Gelijktijdige therapie die bijzondere voorzorgen vereist:

Orale anticoagulantia (warfarine): metronidazol kan de antistollingseffecten van warfarine en andere orale anticoagulantia verhogen, wat leidt tot een verlenging van de protrombinetijd en een verhoogd risico op hemorragie (afname in leverkatabolisme). Patiënten die gelijktijdig metronidazol en warfarine of andere orale coumarinen gebruiken, moeten hun protrombinetijd en internationale genormaliseerde ratio (INR) vaker laten controleren. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bloeding.

Voor een groot aantal patiënten is gemeld dat zij een toegenomen activiteit van de orale anticoagulantia vertoonden terwijl zij gelijktijdige antibioticatherapie kregen. De infectieuze en inflammatoire toestand, de leeftijd en algeheel welbevinden van de patiënt zijn risicofactoren in deze context. In deze omstandigheden is het echter niet duidelijk wat de rol is van de ziekte zelf en van de behandeling ervan bij het optreden van afwijkingen in de protrombinetijd. Bij sommige klassen antibiotica bestaat er een grotere kans op deze interactie, met name bij fluorochinolonen, macroliden, cyclinen, cotrimoxazol en sommige cefalosporinen.

Vecuronium (niet-depolariserend curare-mimeticum): metronidazol kan de effecten van vecuronium versterken.

Combinaties die in overweging moeten worden genomen:

5-fluorouracil: toename van de toxiciteit van 5-fluorouracil door een afname van de klaring ervan.

Lithium: lithiumretentie gepaard met bewijs voor mogelijke nierschade is gemeld bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met lithium en metronidazol. De lithiumbehandeling moet worden afgebouwd of gestaakt voordat metronidazol wordt toegediend. Plasmaconcentraties van lithium, creatinine en elektrolyten moeten worden gecontroleerd bij patiënten die worden behandeld met lithium terwijl zij metronidazol krijgen.

Colestyramine kan de absorptie van metronidazol vertragen of verminderen.

Fenytoïne, barbituraten (fenobarbital): gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de microsomale leverenzymactiviteit induceren, zoals fenytoïne of fenobarbital, kan de eliminatie van metronidazol versnellen en daardoor de werkzaamheid ervan verminderen.

Cimetidine: gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de microsomale leverenzymactiviteit verlagen, zoals cimetidine, kan een verminderd metabolisme en afgenomen plasmaklaring van metronidazol veroorzaken, wat metronidazoltoxiciteit tot gevolg kan hebben.

Gelijktijdig gebruik van metronidazol en CYP3A4-substraten (bijvoorbeeld amiodaron, tacrolimus, ciclosporine, carbamazepine en kinidine) kan de plasmaspiegels van de respectieve CYP3A4-substraten laten stijgen. Het kan nodig zijn de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten te controleren.

Busulfan: plasmaspiegels van busulfan kunnen toenemen gedurende gelijktijdige behandeling met metronidazol, wat kan leiden tot ernstige busulfantoxiciteit, zoals het sinusoïde obstructiesyndroom, maagdarmsstelselmucoositis en veno-occlusieve leverziekte.

Laboratoriumtests:

Metronidazol kan *Treponema* immobiliseren en daardoor leiden tot een fout-positieve testuitslag voor het Nelson-syndroom.

Metronidazol kan interfereren met serumbepalingen van aspartaattransaminase (ASAT), alaninetransaminase (ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH), triglyceriden en glucosehexokinase. Metronidazol veroorzaakt een toename van ultraviolette extinctie bij 340 nm, wat leidt tot vals-verlaagde waarden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Metronidazol passeert de placentabarière.

Klinische gegevens over een groot aantal blootgestelde zwangerschappen en gegevens uit dieronderzoek hebben geen teratogeen of foetotoxisch effect aangetoond. Onbeperkte toediening van nitro-imidazolen aan de moeder kan echter in verband worden gebracht met een carcinogeen of mutageen risico voor het ongeboren of pasgeboren kind.

Daarom mag metronidazol niet tijdens de zwangerschap worden gegeven tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens de periode van borstvoeding moet ofwel de borstvoeding ofwel de behandeling met metronidazol worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot het effect van metronidazol op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek zijn bijwerkingen op het mannelijke voortplantingsstelsel gebleken, die geheel of gedeeltelijk reversibel zijn na het staken van de behandeling (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na intraveneuze behandeling met metronidazol. Sommige bijwerkingen van metronidazol, zoals insulpen, duizeligheid en opticusneuropathie, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, verminderen (zie rubriek 4.8).

Daarom wordt aanbevolen patiënten niet te laten autorijden en geen machines te laten bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Er zijn geen gegevens over bijwerkingen beschikbaar uit door Baxter gesponsorde klinische onderzoeken met metronidazol. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met metronidazol, genoemd per systeem/orgaanklasse, voorkeurstern en frequentie volgens MedDRA. 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).

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

Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeurstern	Frequentie
Bloed- en lymfstelselaandoeningen	Leukopenie Agranulocytose Pancytopenie Neutropenie Trombocytopenie Eosinofilie	soms zelden zelden zelden zelden niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische shock Jarisch-Herxheimer-reactie Overgevoeligheid	zelden zelden niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	niet bekend
Psychische stoornissen	Hallucinaties Depressie Verwardheid Insomnie	zelden niet bekend niet bekend niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie Hoofdpijn Encefalopathie Aseptische meningitis Insulpen Slaperigheid Perifere neuropathie Ataxie Duizeligheid Dysartrie Hypo-esthesie Paresthesie	vaak soms zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend
Oogaandoeningen	Opticusneuropathie Diplopie Myopie	zelden zelden zelden
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen	niet bekend niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	niet bekend

Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Glossitis Stomatitis Droge mond Pancreatitis Bovenbuikpijn Diarree Misselijkheid Braken Constipatie Tongverkleuring	vaak vaak vaak zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Cholestatische geelzucht	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Stevens-Johnson-syndroom Toxische epidermale necrolyse Angio-oedeem Erythema multiforme Pruritus Aangezichtszwelling Urticaria Hyperhidrose Huiduitslag	zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie Spierspasmen Artralgie	vaak niet bekend niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie Dysurie	zelden niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie Slijmvliesontsteking Koorts Reactie op de injectieplaats Malaise Gezichtsoedeem Perifeer oedeem Pijn op de borst Koude rillingen	soms zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Onderzoeken	Leverenzym verhoogd	niet bekend

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

Symptomen

In gevallen van overdosering bij volwassenen zijn de klinische symptomen meestal beperkt tot misselijkheid, braken en neurotoxische effecten, waaronder ataxie, lichte desoriëntatie, verwarring, insulten en perifere neuropathie.

Behandeling

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met metronidazol; de infusie met metronidazol dient te worden gestaakt. Patiënten moeten symptomatisch worden behandeld.

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
<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>Anaërobe micro-organismen</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <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

De gemiddelde piekwaarden van metronidazol na eenmalige intraveneuze toediening van 500 mg bedraagt 13,9 mcg/ml.

De steady-stateconcentratie aan metronidazol na intraveneuze toediening (500 mg, elke 8 uur) bedraagt gemiddeld 28,5 mcg/ml na 30 minuten en 16,8 mcg/ml na 8 uur. De piekwaarde van de 2-hydroxymetabooliet na eenmalige intraveneuze toediening van 1 g metronidazol bedraagt 3 mcg/ml.

Distributie

Met ultrafiltratie werd geen eiwitbinding aangetoond. Het wordt bijna volledig verdeeld over het lichaam. De gevonden concentraties in o.a. het speeksel, cerebrosпинаalvocht, gal en moedermelk 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 glucuronidering, hydroxylering en oxidatie.

Het is een substraat voor CYP3A4 en 2C9. De voornaamste metabolieten die worden gevormd zijn de hydroxymetabooliet met een activiteit van 30 – 65% en de azijnzuurmetabooliet met een activiteit van ongeveer 5%.

Eliminatie

Via de urine wordt na intraveneuze toediening ongeveer 34 % van de toegediende hoeveelheid uitgescheiden; 30 % tot 40 % wordt in de lever afgebroken tot (nagenoeg) onwerkzame metabolieten. Deze worden samen met het onveranderde product in de urine uitgescheiden. In de feces wordt ongeveer 24 % uitgescheiden. De renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De serumhalfwaardetijd voor metronidazol bedraagt 7 tot 8 uur, terwijl die voor de 2-hydroxymetabooliet ongeveer 9,5 uur bedraagt.

Speciale patiëntengroepen

De plasma eliminatie-halfwaardetijd van metronidazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie, maar kan verlengd zijn voor de 2-hydroxymetabooliet en de azijnzuurmetabooliet. 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, in vergelijking met patiënten met een nieraandoening.

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

Dagelijks peroraal metronidazol bij een dosis die vijfmaal de maximale dagelijkse dosis voor mensen was gedurende meer dan 4 weken, veroorzaakte testiculaire toxiciteit en onvruchtbaarheid bij mannelijke ratten. De vruchtbaarheid was bij de meeste proefdieren 8 weken na het staken van de behandeling hersteld, daar het lagere testiculaire en epididymale gewicht en de lagere spermatellingen verbeterd waren, maar nog steeds werden waargenomen.

Dagelijks peroraal metronidazol bij een dosis die ongeveer zesmaal de maximale dagelijkse dosis voor mensen was gedurende ≥ 2 weken, veroorzaakte testiculaire toxiciteit bij mannelijke muizen. De meeste aanwijzingen voor testiculaire toxiciteit waren binnen 2 maanden na het staken van de behandeling hersteld, daar het lagere testiculaire en epididymale gewicht verbeterd was, maar nog steeds werd waargenomen.

Uit deze onderzoeken blijkt dat de bijwerkingen van metronidazol op het mannelijke voortplantingsstelsel geheel of gedeeltelijk reversibel zijn na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat
natriumchloride
citroenzuurmonohydraat
water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Gebruik geen aluminium bevattende hulpmiddelen (bijvoorbeeld naalden, canules) die in contact komen met de geneesmiddeloplossing, aangezien zich dan neerslag kan vormen.

Metronidazol is onverenigbaar met (inclusief maar niet beperkt tot):

- aztreonam;

- cefamandolnafaat;
- cefoxitine;
- penicilline-G.

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De zak in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De VIAFLO-zakken zijn vervaardigd van polyolefine/polyamide plastic (PL-2442), verkregen via co-extrusie.

De zakken bevinden zich in een beschermverpakking van polyamide/polypropyleen plastic, die uitsluitend bedoeld is om de fysieke integriteit van de zakken te beschermen.

De verpakkingsgrootte is 100 ml.

De kartonnen buitenverpakking bevat 20 zakken van 100 ml, 50 zakken van 100 ml of 60 zakken van 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend gebruiken als de oplossing helder is en geen zichtbare deeltjes bevat, en de zak onbeschadigd is. Onmiddellijk toedienen na inbrenging van de toedieningsset.

De zak uit de beschermverpakking nemen onmiddellijk vóór gebruik. De binnenverpakking zorgt ervoor dat de steriliteit van het product behouden blijft.

Plastic zakken mogen niet in serieverbinding worden gebruikt. Dergelijk gebruik kan leiden tot luchtembolie als gevolg van achterblijvende lucht die uit de eerste zak opgezogen is, voordat de toediening van de vloeistof uit de tweede zak beëindigd is.

Wanneer een flexibele plastic zak met een intraveneuze oplossing samengedrukt wordt om de inloopsnelheid te verhogen, kan dat leiden tot luchtembolie als de zak niet helemaal ontluicht is vóór toediening.

Het gebruik van een intraveneuze toedieningsset met ontluchting met open ontluichtingsventiel kan leiden tot luchtembolieën. Intraveneuze toedieningssets met ontluchting met open ontluichtingsventiel mogen niet worden gebruikt met flexibele plastic zakken.

Aan de hand van een aseptische techniek moet de oplossing worden toegediend met steriele apparatuur. Deze apparatuur moet worden geprimed met de oplossing om te voorkomen dat lucht binnendringt in het systeem.

Een onjuiste toedieningstechniek kan koortsreacties veroorzaken als gevolg van mogelijke toediening van pyrogenen. In geval van een ongewenste reactie moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet.

Toegevoegde geneesmiddelen

Toe te voegen geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze niet verenigbaar zijn, mogen niet worden gebruikt.

Voordat er een stof of geneesmiddel wordt toegevoegd, moet er worden gecontroleerd of het oplosbaar en stabiel in metronidazole is en dat de pH-waarde van metronidazole geschikt is. Toe te voegen geneesmiddelen kunnen onverenigbaar zijn. Wanneer een toe te voegen geneesmiddel gebruikt wordt, moet de gebruiksaanwijzing van het toe te voegen geneesmiddel en andere relevante literatuur worden geraadpleegd (zie rubriek 6.2.).

Meng de oplossing grondig en zorgvuldig na toevoeging van toegevoegde geneesmiddelen.

Na toevoeging, niet gebruiken in geval van een kleurverandering en/of aanwezigheid van neerslag, onoplosbare complexen of kristallen.

Bewaar geen oplossingen met toegevoegde geneesmiddelen.

De zak uit de beschermverpakking nemen onmiddellijk vóór gebruik.

Vernietigen na eenmalig gebruik.

Niet-gebruikte oplossing vernietigen.

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

De zak openen

1. Neem de Viaflo-zak uit de beschermverpakking onmiddellijk vóór gebruik.
2. Controleer op de aanwezigheid van kleine lekken door stevig in de zak te knijpen. In geval van lekken moet de oplossing worden vernietigd, aangezien de steriliteit kan zijn aangetast.
3. Controleer de oplossing op helderheid en de afwezigheid van vreemde deeltjes. Indien de oplossing niet helder is of vreemde deeltjes bevat, moet de oplossing worden vernietigd.

De toediening voorbereiden

Steriel materiaal gebruiken voor de voorbereiding en de toediening.

1. Hang de zak via het oogje omhoog aan de infuusstandaard.
2. Verwijder de plastic beschermhuls van de uitlaatpoort onderaan op de zak:
 - met de ene hand neemt u de kleine vleugel op de uitlaatpoort vast;
 - met de andere hand neemt u de grote vleugel op de beschermhuls vast en draait u die van de uitlaatpoort;
 - de beschermhuls springt los van de uitlaatpoort.
3. Pas een aseptische techniek toe om de infusie voor te bereiden.
4. Bevestig de toedieningsset. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de toedieningsset voor de aansluiting, de priming van de set en de toediening van de oplossing.

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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

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

RVG 17393.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 1995.
Datum van laatste verlenging: 8 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1, 2, 4.3 – 4.9, 5.3, 6.2 en 6.6: 26 november 2017