

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. Naam van het geneesmiddel

Metronidazol 5 mg/ml Fresenius, oplossing voor infusie

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg metronidazol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. Farmaceutische vorm

oplossing voor infusie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

- Anaërobe infecties:

Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek. Bij infecties door clostridiën dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met penicilline; Preventie van post-operatieve infecties door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, met name *Bacteroides* spp. en anaërobe streptokokken.

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Anaërobe Infecties:

Parenteraal (intraveneus infuus)
(snelheid 5 ml/min).

- volwassenen: 500 mg (100 ml) elke 8 uur.
- 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.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bacteriële vaginosis:

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

Profylaxe tegen postoperatieve infecties veroorzaakt door anaërobe bacteriën:

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

Kinderen < 12 jaar: 20-30 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele dosis, 2-3u 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

Gynaecologische ingrepen:

Parenteraal (intraveneus infuus)
(snelheid 5 ml/min).

Volwassenen:

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

Colonchirurgie:

Parenteraal (intraveneus infuus)
(snelheid 5 ml/min).

Volwassenen:

500 mg (100 ml) meteen voor, of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 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.

Appendectomie:

Volwassenen:

500 mg (100 ml) meteen voor, of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 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.

Dosering bij hemodialyse:

De eliminatie halfwaardetijd van metronidazol is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Derhalve 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 hemodialyse weer toegediend worden.

Dosering bij leverinsufficiëntie:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij ernstige leverfunctiestoornissen wordt een verminderde uitscheiding van metronidazol gezien, leidend tot stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. De dagelijkse dosering dient verlaagd te worden tot 1/3 van de gebruikelijke dosering in 1 gift (Zie ook "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

Urogential 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

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 mg 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

Alternatief, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht:

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

4.3. Contra-indicaties

Metronidazol mag niet worden gegeven:

- Bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aan patiënten met een gestoord bloedbeeld
- Aan patiënten met neurologische aandoeningen
- Aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor metronidazol of een van de andere componenten van het product

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient achterwege te blijven tijdens en gedurende tenminste 48 uur na beëindiging van de behandeling vanwege de mogelijkheid van een disulfiramachtige reactie. Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden in verband met de potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen, zoals geconstateerd bij

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

sommige micro-organismen. Kruisovergevoeligheid met andere imidazolverbindingen kan optreden.

Controleer de infusievloeistof voor gebruik op helderheid, kleur en zichtbare deeltjes. Gezien de aanwezigheid van natrium in de infusievloeistof is, in verband met natriumretentie, voorzichtigheid geboden bij patiënten met predispositie voor oedeem of bij patiënten met natriumretinerende co-medicatie. Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. De hoge plasmaconcentraties kunnen de symptomen van hepatische encephalopathie versterken. Derhalve dient bij deze patiënten de metronidazol dosering aangepast te worden (zie "Dosering bij leverinsufficiëntie"). Het risico bestaat dat na eliminatie van een *Trichomonas vaginitis* een gonococce infectie persisteert.

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 moet metronidazol niet worden gebruikt tenzij de voordelen groter worden geacht dan de risico's en u als er geen alternatieve handeling 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).

Dit geneesmiddel bevat 3,10 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt. Metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen wat kan leiden tot nefrotoxische reacties. Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig metronidazol en disulfiram gebruikten (zie ook "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

Wanneer een infuus van 1500 ml/300 ml wordt toegediend bestaat de mogelijkheid dat een interferentie optreedt van metronidazol met de Jendrassik reactie (diazo-reactie op bilirubine). Bij deze toedieningsvorm kan metronidazol met de SGOT bepaling interfereren, waardoor te lage waarden kunnen worden gevonden. De antimicrobiële werkzaamheid van metronidazol kan verminderen door gelijktijdige toediening van fenobarbital of fenytoïne, waarschijnlijk door een sterker metronidazol metabolisme. Een aanpassing van de dosis metronidazol kan noodzakelijk zijn. Cimetidine kan het metabolisme van metronidazol verminderen waardoor een versterking van de dosis gerelateerde bijwerkingen door metronidazol kan optreden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap en gedurende de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Metronidazol 5 mg/ml Fresenius dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt, tenzij na overleg met de arts.

Metronidazol gaat over in de moedermelk, die hierdoor een onaangename metaalsmaak krijgt. Bij eenmalige toediening van een hoge dosis wordt aanbevolen de lactatie gedurende 24-48 uur te staken.

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

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

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeemorgaanklassen en hun frequentie. Bijwerkingen kunnen in de volgende frequentie voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$); soms ($\geq 1/1.000$); zelden ($\geq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden:

- Voorbijgaande leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden:

- Anafylaxie

Niet bekend:

- Angio-oedeem

Psychische stoornissen

Zeer zelden:

- Psychiatrische klachten
- Verwardheid
- Hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Slaperigheid
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Coördinatiestoornissen (ataxie)

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken
- Onaangename metaalsmaak

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Pancreatitis (reversibel)
- Stomatitis
- Beslagen tong
- Tongverkleuring¹

¹mogelijk als gevolg van een candida-infectie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:

- Rash, pruritus, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Myalgie
- Artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- Donkerverkleuring van de urine (door de metaboliëten)

Gevallen van ernstige irreversibele hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop met een zeer snel begin na aanvang van systemisch gebruik van metronidazol, zijn gemeld bij patiënten met het Cockayne-syndroom (zie rubriek 4.4).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

In enkele gevallen werden overschrijdingen van de gebruikelijke dosis van metronidazol beschreven. Bij een dosis van 27 mg/kg driemaal daags gedurende 20 dagen en 75 mg/kg als oplaaddosis, gevolgd door 7,5 mg/kg onderhoudsdosis werden geen bijwerkingen gemeld.

Tot 15 gram metronidazol gebruik is gemeld bij zelfmoordpogingen en opzettelijke overdosering. De gemelde symptomen waren misselijkheid, braken en ataxie. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. De patiënt dient symptomatisch behandeld te worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik - imidazolderivaten, ATC-code: J01XD01

Metronidazol is een chemotherapeuticum.

Spectrum: protozoën: *Trichomonas*, *Giardia*, *Entamoeba*.
bacteriën: het spectrum bevat uitsluitend anaëroben.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

protozoën	bacteriën	
1-10 µg/ml	0,1-1 µg/ml	1-10 µg/ml
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostr. novyi</i> • <i>Clostr. septicum</i> • <i>Clostr. tetani</i> • <i>Clostr. botulinum</i> • <i>F. fusiforme</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostr. perfringens</i> • <i>Clostr. histolyticum</i> • <i>B. fragilis</i> • <i>Veillonella gazogenes</i> • <i>Streptococcus</i> • <i>Ristella</i>

Metronidazol is werkzaam tegen *Gardnerella vaginalis*, waarbij de 2-hydroxymetaboliet het meest bijdraagt aan de werkzaamheid (MRC van de hydroxymetaboliet is gemiddeld 2 µg/ml).

Metronidazol is niet werkzaam tegen *Candida albicans* en *Schistosoma mansoni*.
Lactobacillus acidophilus (Döderlein-bacil) wordt niet aangetast.

Resistentie:

Trichomonas vaginalis heeft geen toename van resistentie vertoond, ondanks toepassing op grote schaal gedurende meer dan 10 jaar. Over resistentie bij bacteriën is nog weinig informatie beschikbaar. Na 10 passages van Clostridia in aanwezigheid van metronidazol werd geen selectie gezien van resistente varianten. Er was geen resistentie-ontwikkeling bij *Bacteroides fragilis* na 20 passages in aanwezigheid van metronidazol. De door sommige auteurs gevonden resistente anaërobe kokken zouden niet obligaat anaëroob zijn, maar CO₂-afhankelijk.

Combinatie met andere antimicrobiële farmaca:

Er is geen antagonisme met andere antimicrobiële middelen waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De steady state concentratie na i.v. toediening (500 mg, elke 8 uur) bedraagt:

Tijd na laatste infuus	30 minuten	8 uur
Gemiddelde serumconcentratie (µg/ml)	28,5	16,8

De piekwaarde van de 2-hydroxymetaboliet na éénmalige i.v. toediening van 1 g metronidazol bedraagt 3 µg/ml.

Verdeling:

Na absorptie treedt een snelle distributie over alle weefsels op, in concentraties die overeenkomen met die in het plasma. In de lever, maag, blaas en nieren werden evenwel hogere concentraties gemeten. Met ultrafiltratie werd geen eiwitbinding aangetoond.

- a: Speeksel:
Na een éénmalige orale toediening van 500 mg metronidazol werden in het speeksel na 2-3 uur concentraties gemeten van 3,5-10 µg/ml (gemiddeld 7 µg/ml).
- b: Moedermelk: Na een éénmalige orale dosis van 200 mg metronidazol bleek dat de concentratie in moedermelk en serum grote overeenkomst vertoonde.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- c: Placenta:
4-5 uur na een éénmalige orale dosis van 250 mg metronidazol bedroeg de serumconcentratie bij gravidiae 3-7,2 µ/ml, de placentaconcentratie bedroeg 0-1,36 µg/ml, terwijl in het foetale weefsel slechts zelden metronidazol werd aangetroffen (0,1 µg/ml).
- d: Liquor:
Twee en acht uur na een dosis van 500 mg metronidazol werden spiegels gemeten van 14 resp. 11 µg/ml.

Metabolisme:

Er zijn 5 metabolieten aangetoond, ontstaan door glucuronidering, hydroxylering en oxydatie. Er treedt geen reductie van de nitrogroep op. De twee belangrijkste metabolieten zijn de hydroxymetaboliet en de azijzuurmetaboliet.

Eliminatie:

Via de urine wordt ca. 34% van de toegediende hoeveelheid uitgescheiden; 30-40% wordt in de lever afgebroken tot (nagenoeg) onwerkzame metabolieten. Deze worden tezamen met het onveranderde product in de urine uitgescheiden. Met de faeces wordt ca. 24% uitgescheiden. De renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De serumhalfwaardetijd voor metronidazol bedraagt 7-8 uur, terwijl deze voor de 2-hydroxymetaboliet ca. 9,5 uur bedraagt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, dinatriummonowaterstoffosfaat, citroenzuur, water voor injecties, zoutzuur (pH aanpassing), natriumhydroxide (pH-aanpassing).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het wordt aangeraden om geen andere geneesmiddelen toe te voegen aan de metronidazol infusievloeistof. Ook mag metronidazol infusievloeistof niet toegevoegd worden aan andere infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De uiterste gebruiksdatum is vermeld op de buitenverpakking en de primaire verpakking na de aanduiding "Exp."

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons van 50 ml, 100 ml en 200 ml.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Type II, kleurloos glas.
Rubber stop.

Polyethyleen flessen (KabiPac)
100 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De recipiënt en de oplossing moeten voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik alleen heldere oplossingen die vrij zijn van deeltjes en onbeschadigde recipiënten.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fresenius Kabi Nederland B.V.
Amersfoortseweg 10^E
3712 BC Huis ter Heide

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder RVG 56005

9. Datum van eerste verlening/hernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 1984
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 25 oktober 2014

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 12 januari 2023.