

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazole Noridem 500 mg/100 ml, oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg metronidazol.

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg metronidazol.

### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 13,51 mmol (of 310,58 mg) natrium per 100 ml.

Elke ml oplossing voor infusie bevat 0,14 mmol (3,11 mg) natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Een heldere, bijna kleurloze tot lichtgele oplossing die vrij is van zichtbare deeltjes.

pH: 4,5 – 6,0

Osmolaliteit: 270 – 310 mOsm/kg

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Metronidazole Noridem 500 mg/100 ml, oplossing voor infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de profylaxe en behandeling van infecties waarbij gevoelige anaerobe micro-organismen zijn geïdentificeerd of waarvan wordt vermoed dat zij de oorzaak zijn (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- De profylaxe van postoperatieve infecties waar wordt verwacht dat anaerobe bacteriën de veroorzakende ziekteverwekkers zijn (gynaecologische en intra-abdominale operaties)
- De behandeling van peritonitis, hersenabces, necrotiserende pneumonie, osteomyelitis, puerperale sepsis, bekkenabces, en postoperatieve wondinfecties waaruit pathogene anaerobe organismen zijn geïsoleerd.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in combinatie met een van de 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 Metronidazole Noridem.

Een profylactisch gebruik is steeds aangewezen vóór operaties met een groot risico op anaerobe infecties (gynaecologische en intra-abdominale operaties).

- Ernstige intestinale amoebiasis en leveramoebiasis

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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*

Amoebiasis

1,50 g per dag (500 mg driemaal daags, intraveneuze infusies).

Bij leveramoebiasis in de abcesfase moet het abces tijdens de behandeling met metronidazol worden verwijderd.

Behandelingsduur: 5 – 10 dagen

Behandeling van anaerobe infecties

500 mg (100 ml) om de 8 uur. Er kan ook 1000 mg – 1500 mg per dag in één dosis worden gegeven.

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 een behandeling langer worden voortgezet, hoewel een duur van 10 dagen normaal niet mag worden overschreden (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.

*Ouderen*

Hoewel er beperkte informatie beschikbaar is over wijziging van de dosering, is voorzichtigheid geboden bij ouderen, in het bijzonder bij hoge doses.

*Pediatrische patiënten:*

Amoebiasis

35 tot 50 mg/kg/dag intraveneus, verdeeld over 3 doses gedurende 5 tot 10 dagen. Een maximum van 2.400 mg/dag mag niet worden overschreden.

Bij leveramoebiasis in de abcesfase moet het abces tijdens de behandeling met metronidazol worden verwijderd.

Behandeling van anaerobe infecties

• Kinderen > 8 weken tot 12 jaar:

De gebruikelijke dagdosis is 20 – 30 mg per kg LG per dag, in één dosis of verdeeld over 3 doses van 7,5 mg per kg LG om de 8 uur. De dagdosis kan afhankelijk van de ernst van de infectie worden verhoogd tot 40 mg per kg LG.

• Pasgeborenen en zuigelingen < 8 weken oud:

15 mg per kg LG in één dosis per dag of verdeeld over 2 doses van 7,5 mg per kg LG 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 LG die 1 – 2 uur voorafgaand aan een operatie in één dosis wordt gegeven.
- Pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken:  
10 mg/kg LG in één dosis voorafgaand aan een operatie.

### *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 dialyседagen ter compensatie van de versnelde eliminatie na de hemodialyse worden gepland.

Er is geen stelselmatige dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie die intermitterende peritoneale dialyse (IPD) of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan.

### *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 hepatische encefalopathie moet de dagelijkse dosis worden verlaagd tot één derde en mag deze dosis eenmaal daags worden toegediend (zie rubriek 4.4).

## Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De inhoud van een fles dient langzaam intraveneus te worden toegediend, d.w.z. 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Regelmatige klinische en laboratoriumcontroles (inclusief volbloedtelting) worden aangeraden bij hoge doses of langdurige behandeling, bij antecedenten van 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 wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door middel van oxidatie in de lever. Bij gevorderde leverinsufficiëntie kan de klaring van metronidazol sterk verminderd zijn. Er kan belangrijke 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).

Vanwege het risico op verergering mag metronidazol ook bij patiënten met actieve of chronische ernstige aandoeningen van 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 werden 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 overgevoelighedsreacties (bv. anafylactische shock; zie ook rubriek 4.8) dient de behandeling met Metronidazole Noridem 500 mg/100 ml, oplossing voor infusie onmiddellijk te worden stopgezet en moet met een gepaste spoedeisende behandeling worden begonnen door bevoegde beroepsbeoefenaars 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 *Clostridioides 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. 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.

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 opgevolgd.

Dit geneesmiddel bevat 310,58 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 15,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### Verstoring van laboratoriumtests

Metronidazol verstoort de spectrofotometrische enzymbepaling van aspartaataminotransferase (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 nicotinamideadeninedinucleotide (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 moeten worden gewaarschuwd dat de urine door metronidazol donkerder van kleur kan worden.

#### 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 opwegen tegen het risico en als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is. Leverfunctietests moeten vlak voor aanvang, tijdens en na beëindiging van de behandeling worden uitgevoerd, tot de leverfunctie binnen de normaalwaarden valt of tot de baselinewaarden zijn bereikt. Als de leverfunctietests tijdens de behandeling duidelijk verhoogd raken, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt.

Patiënten met het syndroom van Cockayne moet worden geadviseerd om onmiddellijk verschijnselen van potentiële leverbeschadiging aan hun arts te melden en het gebruik van metronidazol te staken (zie rubriek 4.8).

## 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 op te volgen 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 dientengevolge de plasmaconcentratie ervan verhogen.

#### *Cimetidine*

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan in geïsoleerde gevallen de eliminatie van metronidazol verminderen en dientengevolge 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 gedeconjugeerde 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 orale anticonceptie niet effectief bleek bij gebruik van verschillende antibiotica, bv. ampicilline, amoxicilline, tetracyclines en ook 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 concentratie van cyclosporine en creatinine moet regelmatig worden opgevolgd.

#### *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 gecontroleerd 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 opvolging en opvolging door middel van laboratoriumtesten 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 CYP450 3A4 in de lever. De concentratie van tacrolimus in het bloed en de nierfunctie dienen regelmatig te worden opgevolgd en de dosis moet dienovereenkomstig 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*

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**

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

Tijdens het eerste trimester mag Metronidazole Noridem 500 mg/100 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 Metronidazole Noridem 500 mg/100 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

Omdat metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, dient borstvoeding tijdens de behandeling te worden gestaakt. Vanwege de lange halfwaardetijd van metronidazol dient men na het beëindigen van de behandeling met metronidazol nog 2 – 3 dagen te wachten vooraleer de borstvoeding opnieuw op te starten.

### 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

Hoewel de omstandigheden van toediening niet verenigbaar zijn met het besturen van voertuigen en het bedienen van machines, moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van duizeligheid, verwarring, hallucinaties, convulsies of visuele stoornissen en moet worden aangeraden om niet te rijden en geen machines te bedienen voor het geval dat zich dergelijke problemen 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 (De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak ( $\geq 1/100,$ $< 1/10$ )	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)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Superinfecties met candida (bv. genitale infecties)	Pseudomembraneuze colitis, die kan optreden tijdens of na de behandeling en zich manifesteert als ernstige diarree. Voor bijzonderheden m.b.t. spoedeisende behandeling, zie rubriek 4.4.		
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Granulocytopenie, agranulocytose, trombocytopenie en pancytopenie. Zie rubriek 4.4	Leukopenie, aplastische anemie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Ernstige acute systemische overgevoeligheds-acties: anafylaxie tot en met anafylactische shock (zie rubriek 4.4).		Milde tot matige overgevoeligheds-acties, bv. huidreacties, (zie “Huid- en onderhuid- aandoeningen” hieronder). Angio-oedeem
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>				Anorexie
<b>Psychische stoornissen</b>			Psychotische stoornissen, inclusief verwardheidstoestand, hallucineren	Depressie
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>			Encefalopathie, koorts, hoofdpijn, gezichtsstoornissen, bewegingsstoornissen, ataxie, dysartrie, vertigo, sufheid,	• Slaperigheid of slapeloosheid, myoclonus, epileptische aanvallen, perifere neuropathie die zich manifesteert als

			duizeligheid, convulsies	paresthesie, pijn, doof gevoel, en tintelingen in 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>Oog-aandoeningen</b>			Gezichtsstoornissen, bv. diplopie, myopie	Oculogyrische crisis, neuropathie/ neuritis van de nervus opticus (geïsoleerde gevallen)
<b>Hart-aandoeningen</b>		ECG-veranderingen, zoals afplatting van de T-top		
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>				Braken, misselijkheid, diarree, glossitis en stomatitis, oprispingen met bittere smaak, drukkend gevoel in het epigastrium, metaalsmaak, harige tong Dysfagie (veroorzaakt door effecten van metronidazol op het centrale zenuwstelsel)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afwijkende leverenzym- en bilirubinewaarden</li> <li>• Hepatitis, icterus, pancreatitis</li> </ul>	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>			Allergische huidreacties, bv. pruritus, urticaria Syndroom van Stevens-Johnson	Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			Myalgie, artralgie	
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>			Donkergekleurde urine (als gevolg van een metaboliet van metronidazol)	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</b>				Irritatie van een aangeprikt bloedvat (tot tromboflebitis) na intraveneuze toediening Toestand van zwakte, koorts

Gevallen van ernstige onomkeerbare 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).

Pediatrische 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Bij overdosering kunnen de bijwerkingen die beschreven zijn onder rubriek 4.8 als klachten en symptomen optreden. Eenmalige doses van metronidazol tot 12 g zijn gemeld bij zelfmoordpogingen en toevallige overdoses.

De symptomen waren beperkt tot 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 met 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 in het geding zijnde 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 13.1, juni 2023*) voor het onderscheid tussen gevoelige (S) en resistente (R) micro-organismen zijn als volgt:

Organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

<sup>1</sup> De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische cut-offwaarden (ECOFF's), die onderscheid maken tussen wildtype-isolaten en die met verminderde gevoeligheid.

*Lijst van gevoelige en resistente micro-organismen*

<b>Veelal gevoelige species</b>
<b>Anaeroben</b>
<i>Clostridioides difficile</i> <sup>°</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°Δ</sup>
<i>Fusobacterium spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Porphyromonas spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> <sup>°</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>°</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>°</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>°</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 obligaat aeroben
<b>Grampositieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b>Gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

<sup>°</sup> Op het ogenblik 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 respectieve species verondersteld.

<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 nitro-imidazolreductasen die nitro-imidazolen omzetten in amino-imidazolen. Hierdoor wordt de vorming van de antibacterieel werkzame nitrosoradicalen 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, inclusief de bepaling van het soort micro-organisme en de gevoeligheid ervan voor metronidazol.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Metronidazol wordt gemakkelijk geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en de orale biologische beschikbaarheid is > 90%. Bij het overschakelen tussen intraveneuze en orale dosering zal dezelfde mg-dosis bijgevolg resulteren in een gelijkaardige blootstelling (AUC).

Omdat Metronidazole Noridem 500 mg/100 ml, oplossing voor infusie intraveneus wordt geïnfundeed, is de biologische beschikbaarheid 100%.

### Distributie

- De intraveneuze injectie van 500 mg metronidazol resulteert aan het einde van een 20 minuten durende, eenmalige infusie in een gemiddelde piekwaarde van 18 mcg per ml.
- Herhaalde inname om de 8 uur resulteert in een identieke gemiddelde piekwaarde.
- Inname om de 12 uur resulteert in een gemiddelde piekwaarde van 13 mcg per ml.
- De plasmahalfwaardetijd bedraagt 8 tot 10 uur.
- De eiwitbinding is laag: minder dan 10 procent.
- Diffusie verloopt snel en uitgebreid in longen, nieren, lever, huid, gal, cerebrospinaal vocht, speeksel, spermavocht en vaginale secreties.

Metronidazol passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Biotransformatie

Er ontstaan twee niet-geconjugeerde metabolieten met antibacteriële activiteit (10 tot 30 procent).

Metronidazol wordt gemetaboliseerd in de lever door oxidatie van de zijketen en vorming van glucuroniden. De metabolieten omvatten een zuur oxidatieproduct, een hydroxyderivaat en glucuroniden. De belangrijkste metaboliet in het serum is de gehydroxyleerde metaboliet, de belangrijkste metaboliet in de urine is de zure metaboliet. Het metabolisme verloopt hoofdzakelijk via microsomale cytochroom P450-oxidasen in de lever.

### 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 ongeveer 8 (6 – 10) uur.

### *Kenmerken bij speciale patiëntengroepen*

Nierinsufficiëntie vertraagt de uitscheiding slechts in onbelangrijke mate. De eliminatiehalfwaardetijd van metronidazol blijft onveranderd bij patiënten met nierfalen, maar de metabolieten van metronidazol worden niet uitgescheiden. De klinische betekenis hiervan is op dit moment niet bekend.

Een vertraagde plasmaklaring en verlengde serumhalfwaardetijd (tot 30 uur) kan worden verwacht bij een ernstige leveraandoening.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### *Toxiciteit van 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 is evidentie die wijst 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 dosis 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.

Na herhaalde toediening gedurende 26 – 80 weken aan ratten, werden dystrofie van de testikels en prostaat waargenomen bij hoge doses (14,2 tot 28,5 maal de maximale aanbevolen dosis van 1.500 mg/d metronidazol voor de mens).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumfosfaat-dodecahydraat

Citroenzuur-monohydraat

Natriumchloride

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**

36 maanden.

Na de eerste opening onmiddellijk gebruiken.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarduur en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Blow-fill-sealed polypropyleen fles van 100 ml, verzegeld met een voorgevormde plastic dop met rubberen afdichting en een trekring of met een plastic dop met ingebedde elastomeren (dubbele openingen).

Verpakkingsgrootten van 10, 20 of 24 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle resterende oplossing weg. Niet gebruiken als de fles lekt of de oplossing niet helder 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**

**NORIDEM ENTREPRISES LTD**  
MAKARIOU AND EVAGOROU, 1  
MITSU BUILDING 3, 1ST FLOOR, FLAT/OFFICE 115  
1065 NICOSIA  
CYPRUS

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

BE537280

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

Date de première autorisation: 11/12/2018  
<Date du dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}>

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

Goedkeuringsdatum : 11/2023