

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiberal 500 mg filmomhulde tabletten
Tiberal 1 g/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is ornidazol.

Filmomhulde tabletten:

Ornidazol..... 500 mg.

Voor een tablet van 665 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Concentraat voor oplossing voor infusie:

Ornidazol 1.0 g.

Voor een ampul van 6 ml

Hulpstoffen met bekend effect: één ampul bevat 1 800 mg ethanol en 3,2 g propyleenglycol
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten
Concentraat voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Filmomhulde tabletten

- Trichomoniasis : urogenitale infecties door *Trichomonas vaginalis* zowel bij vrouwen als bij mannen. Het produkt is bijzonder geschikt voor de behandeling van asymptomatische dragers omdat maar één inneming noodzakelijk is. De behandeling van de partner voorkomt vroegtijdige reïnfectie en is essentieel voor een doeltreffende therapie.
- Amoebiasis - lambliaasis : infecties van de darm en van andere organen door *Entamoeba histolytica* (amoebiasis) en *Giardia lamblia* (lambliaasis).
- Als vervolg op een parenterale behandeling : zie verder.

Concentraat voor oplossing voor infusie

Het concentraat voor oplossing voor infusie van Tiberol wordt in principe alleen in de volgende indicaties gebruikt :

- Behandeling van infecties door anaërobe kiemen : septikemie, meningitis, peritonitis, postoperatieve wondinfectie, puerperale sepsis, infectieuze abortus, endometritis. Hierbij dient te worden opgemerkt dat vele infecties door anaëroben van het gemengde type zijn, wat wil zeggen dat ook aërobe bacteriën aan de infectie deelnemen. De infectie dient dan ook met een doeltreffend antibioticum te worden behandeld.
- Profylaxe van infecties door anaërobe kiemen : tijdens chirurgische ingrepen, vooral van het colon, evenals tijdens gynaecologische ingrepen, vooral langs vaginale weg.
- Ernstige gevallen van amoebiasis : bv. peracute amoebendysenterie of amoebenabces van de lever.

Een parenterale toediening mag slechts worden aangewend wanneer perorale toediening onmogelijk is; parenterale toediening is niet aangewezen voor de behandeling van infecties door Trichomonas.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële nationale richtlijnen betreffende het gepaste gebruik van antibiotica

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Filmomhulde tabletten

- Trichomoniasis :

Eén enkele dosis van 3 tabletten zowel voor mannen als voor vrouwen, bij voorkeur tijdens of na de maaltijd (bv. het avondmaal).

In geval van recidiverende trichomoniasis dient de noodzaak van elke nieuwe kuur met Tiberol of met een ander nitroimidazolderivaat door een positief parasitologisch onderzoek te worden bevestigd.

- Amoebiasis - lambliasis :

Eén tablet 's morgens en 's avonds tijdens of aan het einde van de maaltijd gedurende 5 tot 10 dagen.

In ernstige gevallen (amoebenabces van de lever, peracute amoebencolitis) dient de behandeling met het concentraat voor oplossing voor infusie van Tiberol te worden begonnen.

Concentraat voor oplossing voor infusie

- Behandeling van infecties door anaërobe kiemen :

1 ampul per 24 uur gedurende 5 tot 10 dagen.

Overschakelen van parenterale toediening op orale toediening a rato van 1 tablet om de 12 uur wordt aanbevolen zodra de toestand van de patiënt dat toelaat.

- Profylaxe van infecties door anaërobe kiemen :

Een intraveneuze infusie van 1 g bij de inductie van de anesthesie, die zo nodig 24 uur later hernieuwd kan worden.

Algemeen genomen, moet de antibioticumtherapie van korte duur zijn en moet meestal beperkt worden tot de perioperatieve periode, soms 24 uur, maar niet langer dan 48 uur.

- Amoebenabces van de lever en amoebendysenterie :

1 ampul per 24 uur gedurende gemiddeld 3 tot 6 dagen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Filmomhulde tabletten

- Amoebiasis - lambliasis : Bij kinderen ouder dan 12 jaar: één tablet 's morgens en 's avonds tijdens of aan het einde van de maaltijd gedurende 5 tot 10 dagen.

Concentraat voor oplossing voor infusie

- Amoebenabces van de lever en amoebendysenterie: de dosering voor kinderen bedraagt 20 tot 30 mg per kg lichaamsgewicht per dag, te verdelen over 2 toedieningen.

Ernstige leverinsufficiëntie

Het tijdsinterval tussen twee toedieningen moet verdubbeld worden (Zie rubriek 5.2).

Hemodialyse

Ornidazol wordt door de hemodialyse geëlimineerd. Een bijkomende dosis, hetzij van 500 mg ornidazol wanneer de dagelijkse dosis 2 g bedraagt, hetzij van 250 mg wanneer de dagelijkse dosis 1 g bedraagt, zal vóór de aanvang van de hemodialyse worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van ornidazol worden niet beïnvloed door nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is er dan ook geen noodzaak tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Filmomhulde tabletten: het geneesmiddel moet oraal worden ingenomen, met een glas water.

Concentraat voor verdunning voor infusie: de oplossing in 1 ampul MOET ALTIJD WORDEN VERDUND vóór ex tempore toediening. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De verdunde oplossing via een kortdurend intraveneus infuus toedienen (15 tot 30 minuten).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor nitroimidazolen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- In geval van behandeling met hoge dosissen en/of van een langdurige behandeling (> 10 dagen) worden regelmatige klinische en laboratoriumonderzoeken aanbevolen, met name leverfunctietests.

- Bij een voorgeschiedenis van hematologische stoornissen, bij behandeling met hoge dosissen en/of bij langdurige behandeling wordt aanbevolen regelmatig bloedonderzoeken uit te voeren, in het bijzonder controle van het leukocytenbeeld.

- In geval van leukopenie hangt de opportuniteit om de behandeling voort te zetten af van de ernst van de infectie.

- Behandeling met ornidazol kan een bestaande candidose verergeren. In voorkomend geval dienen de nodige maatregelen te worden genomen.

- De behandeling moet worden onderbroken in geval van ataxie, duizeligheid of mentale verwardheid.

De biotransformatie van Tiberol gebeurt overwegend in de lever. De halveringstijd bij nierinsufficiëntie verschilt derhalve nauwelijks van de normale waarden. Bij verminderde nierfunctie dient de dosis niet te worden aangepast. Niettemin zijn diverse bijwerkingen die worden toegeschreven aan propyleenglycol (alleen aanwezig in de injecteerbare vorm van Tiberol) gemeld, zoals een nierfunctiestoornis (acute tubulusnecrose) en acuut nierfalen. Daarom is medische opvolging vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Wegens het mogelijke optreden van duizeligheid, slaperigheid en licht gevoel in het hoofd dient het besturen van voertuigen en het bedienen van machines te worden vermeden bij patiënten die met Tiberol worden behandeld (zie rubriek 4.7).

Dit product behoort tot de familie van de 5-nitro-imidazolen waarvoor gevallen van potentiëring van vecuronium (niet-depolariserend curare) zijn gemeld.

Vermijd het gebruik van alcohol wegens het risico op een disulfiram-achtige reactie.

Uitsluitend concentraat voor verdunning voor infusie:

- Dit geneesmiddel bevat 1800 mg ethanol per ampul. Een dosis van 1 g van dit geneesmiddel, toegediend aan een volwassene van 70 kg, zou leiden tot een blootstelling aan 25,7 mg/kg ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed kan veroorzaken van ongeveer 4,3 mg/100 ml. Ter vergelijking: bij een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, bedraagt de alcoholconcentratie in het bloed ongeveer 50 mg/100 ml.

De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot een opstapeling van ethanol en ongewenste effecten veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met een beperkte of onrijpe metabole capaciteit.

- Dit geneesmiddel bevat 3,2 g propyleenglycol per ampul.

Gelijktijdige toediening met om het even welk substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Indien uw kind jonger is dan 5 jaar, bespreek dit dan met uw arts of apotheker vóór u dit geneesmiddel toedient, in het bijzonder indien het andere geneesmiddelen gebruikt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Hoewel propyleenglycol geen reproductieve of ontwikkelings-toxiciteit heeft aangetoond bij dieren of bij de mens, kan het de foetus bereiken en werd het aangetroffen in moedermelk. Bijgevolg moet de toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven geval per geval worden beoordeeld.

Medische opvolging is vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie of stoornissen van de leverfunctie, aangezien diverse bijwerkingen die aan propyleenglycol worden toegeschreven zijn gemeld, zoals een nierfunctiestoornis (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en leverfunctiestoornissen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

- De dosering wordt aangepast bij de pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

- De dosering zal worden aangepast in geval van ernstige leverinsufficiëntie (Zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

- Het aandeel van Tiberol dat door hemodialyse wordt geëlimineerd is aanzienlijk; de dosering dient daarom te worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Een aanvullende dosis kan noodzakelijk zijn na de dialyse.

Hepatotoxiciteit bij patiënten met het Cockayne syndroom

Gevallen van ernstige hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop met een zeer snelle aanvang na het begin van de behandeling bij patiënten met het Cockayne syndroom, zijn gemeld bij producten die metronidazol voor systemisch gebruik bevatten, een andere nitro-imidazoolstof die structureel verwant is aan ornidazol. In deze populatie moet ornidazol daarom worden gebruikt na een zorgvuldige baten-risicoanalyse en alleen als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd vlak vóór de start van de therapie, gedurende en na het einde van de behandeling totdat de leverfunctie binnen de normale waarden ligt of totdat de uitgangswaarden zijn bereikt. Indien de leverfunctietesten tijdens de behandeling duidelijk verhoogd raken, moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet. Patiënten met het Cockayne syndroom moeten worden geadviseerd om alle symptomen van mogelijke leverschade onmiddellijk aan hun arts te melden en te stoppen met het innemen van ornidazol (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Af te raden combinaties

- met alcohol

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en geneesmiddelen die alcohol bevatten: disulfiram-achtige reactie (warmtegevoel, roodheid, braken, tachycardie).

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden met:

- orale anticoagulantia. Gezien de chemische verwantschap van Tiberol met metronidazol wordt een verhoogde waakzaamheid aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van Tiberol met orale anticoagulantia: de werking van het anticoagulans kan toenemen.

Specifieke problemen bij ontregeling van de INR:

Talrijke gevallen van verhoogde activiteit van orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine) zijn gemeld bij patiënten die antibiotica kregen, in het bijzonder metronidazol. De uitgesproken infectieuze of inflammatoire context, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt lijken risicofactoren te zijn. Onder deze omstandigheden is het moeilijk onderscheid te maken tussen de infectieuze aandoening en de behandeling ervan bij een ontregeling van de INR. Bepaalde klassen van antibiotica zijn echter vaker betrokken, met name fluoroquinolonen, macroliden, cyclinen, cotrimoxazol en bepaalde cefalosporines.

- 5-fluorouracil (en bij extrapolatie tegafur en capecitabine): verhoging van de toxiciteit van fluorouracil door vermindering van de klaring ervan.
- Gezien de chemische verwantschap van Tiberol met metronidazol kan gelijktijdige toediening van fenobarbital de snelheid van het metabolisme verhogen, waardoor de serumconcentraties van ornidazol dalen en de werkzaamheid vermindert.
- vecuronium: Tiberol verlengt het spierverslappende effect van vecuroniumbromide.
- ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer en modulator van P-gp, verhoogt de serumconcentratie van Tiberol.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens of er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ornidazol bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Tiberol te vermijden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van ornidazol/metabolieten in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Tiberol mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met ornidazol.

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

Tiberol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die bijwerkingen ondervinden zoals draaierigheid, slaperigheid en duizeligheid mogen geen voertuig besturen en geen machines bedienen. Er zijn geen gegevens over de duur van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn bepaald als volgt: 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 ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Vaginale surinfecties door <i>Candida albicans</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Tijdelijke hematologische veranderingen (leukopenie, agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie), zonder dat het mogelijk was een causaal verband te leggen tussen deze veranderingen en de inname van	

		dit geneesmiddel	
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	Sensorische of gemengde perifere neuropathie		Ataxie, draaierigheid, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, asthenie, tremor, coördinatiestoornissen, syncope, convulsies, verwardheid, smaakstoornissen veranderd bewustzijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	
Maagdarmstelselaandoeningen			Nausea, braken, bovenbuikpijn
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis, afwijkingen van de leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem	Overgevoelighedsreacties (huiduitslag, urticaria), erythema fixatum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	Musculoskeletale stijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Lokale pijn als gevolg van de intraveneuze infusie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cockayne Syndroom

Gevallen van ernstige, irreversibele levertoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop en een zeer snelle aanvang na de start van systemisch gebruik van metronidazol, een andere nitro-imidazoolstof die structureel verwant is aan ornidazol, zijn gemeld bij patiënten met het Cockayne syndroom (zie rubriek 4.4).

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 nationale meldsysteem.

BELGIË

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomen die in de rubriek 4.8 "Bijwerkingen" werden opgesomd, zijn meer uitgesproken.

Tot dusver is geen enkel specifiek antidotum gekend. Indien convulsies optreden, is parenterale toediening van diazepam de aangewezen behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica, antibacteria en antiparasitairen van de nitroimidazolen, ATC codes:

Filmomhulde tabletten: P01AB03: Antiprotozoair middel, nitro-imidazoolderivaat.

Concentraat voor oplossing voor infusie: J01XD03: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, imidazoolderivaat.

Tiberal is actief tegen diverse gram-negatieve anaërobe bacteriën waaronder verschillende soorten van *Bacteroides* (*B. fragilis*, *P. melaninogenica*, ...), *Clostridium* en *Fusobacteriën*, evenals tegen anaërobe kokken.

Tiberal is eveneens actief tegen *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* en *Giardia intestinalis* en is niet actief tegen *Candida albicans*.

Het werkingsmechanisme van Tiberal is identiek met dat van de andere nitroimidazolderivaten en berust op een selectieve toxiciteit tegen anaërobe en microaërofiële micro-organismen, evenals tegen cellen in hypoxie. De nitrofunctie werkt als een acceptor voor elektronen. De gereduceerde vorm, die aldus ontstaat, veroorzaakt in omstandigheden van zuurstoftekort biochemische beschadigingen ter hoogte van de DNA-helix, wat uiteindelijk tot celdood leidt.

Zoals bij de andere nitroimidazolderivaten lijkt de activiteit van Tiberal niet te bestaan uit het remmen van de ontwikkeling van gevoelige micro-organismen maar uit hun destructie. Het optreden van resistentie lijkt geen bijzondere problemen te stellen.

De kritische concentraties onderscheiden gevoelige stammen van stammen met intermediaire gevoeligheid en resistente stammen.

De kritische minimale inhiberende concentraties (MIC's) die zijn vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST) worden hieronder weergegeven:

Kritische concentraties vastgesteld door EUCAST (op basis van de EUCAST-aanbevelingen voor metronidazol – versie 13, januari 2023)		
Organismen	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
Gram-positieve anaëroben	4	4
Gram-negatieve anaëroben (<i>Bacteriodes fragilis</i> en andere soorten)	4	4
Uitzonderingen		

<u>Fusobacterium necrophorum</u>	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>
<u>Clostridioides difficile</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<u>Helicobacter pylori</u>	<u>8</u>	<u>8</u>

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten variëren naargelang de geografische regio en in de tijd. Het is daarom nuttig om te beschikken over informatie over de lokale resistentieprevalentie, met name voor de behandeling van ernstige infecties. Deze gegevens kunnen slechts een indicatie geven van de waarschijnlijkheid dat een bacteriestam gevoelig is voor dit anti-infectieuze middel.

Classificatie van soorten op basis van de gevoeligheid voor het anti-infectieuze middel.

Klassen
Soorten die over het algemeen gevoelig zijn
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bilophila</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Porphyromonas</i>
<i>Prevotella</i>
<i>Veillonella</i>
Protozoa die over het algemeen gevoelig zijn
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Giardia intestinalis</i>
<i>Trichomonas vaginalis</i>
Soorten met wisselende gevoeligheid
Gram-negatieve aëroben
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaëroben
<i>Bifidobacterium</i>
<i>Eubacterium</i>

Van nature resistente bacteriën
Gram-positieve aëroben
<i>Actinomyces</i>
Gram-positieve facultatief aero-anaëroben
<i>Staphylococcus</i>
<i>Enterococcus</i>
<i>Streptococcus groupen A, B, C and G</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Viridans group streptococci</i>
Gram-positieve anaëroben
<i>Mobiluncus</i>
<i>Cutibacterium acnes</i>
Gram-negatieve facultatief aero-anaëroben
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
Gram-negatieve aeroben
<i>Pseudomonas</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>

Er bestaat kruisresistentie tussen ornidazol en andere 5-nitro-imidazolen; kruisresistentie met andere chemisch niet-verwante stoffen is niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale absorptie van ornidazol is vrijwel volledig, met een biologische beschikbaarheid van meer dan 90% en een T_{max} tussen 2 en 4 uur.

Na intraveneuze toediening van een eenmalige dosis van 1 gram bij volwassen patiënten die een chirurgische ingreep moesten ondergaan, zijn de gemiddelde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) na een infusie van 30 minuten als volgt:

- 15 minuten: 24 µg/ml

- 24 uur: 6,3 µg/ml

De orale toediening van eenmalige doses van 750 mg ornidazol aan 4 volwassen vrijwilligers leidde tot maximale plasmaconcentraties van 9,1 tot 14,8 µg/ml (gemiddelde = 10,9 µg/ml).

Distributie

De gemelde waarden voor het distributievolume (Vd) variëren van 0,73 tot 0,90 L/kg, met AUC-waarden van 185 mg·h/L voor eenmalige intraveneuze doses van 500 mg en van 375 mg·h/L voor doses van 1 g.

De eiwitbinding van Tiberol bedraagt minder dan 15%. De werkzame stof van Tiberol verspreidt zich zeer goed in het cerebrospinale vocht, de lichaamsvloeistoffen en de weefsels. Ornidazol passeert de placenta.

Eliminatie

De halveringstijd bedraagt ongeveer 13 uur. Na orale toediening van één dosis wordt 85 % van de opgenomen dosis tijdens de eerste vijf dagen geëlimineerd.

De uitscheiding gebeurt vooral in de urine (63 % onder de vorm van minder actieve metabolieten) en in de faeces (22 %). Ongeveer 4 % van de toegediende dosis wordt onveranderd door de nieren geëlimineerd. Na herhaalde toediening van 500 mg of 1000 mg om de 12 uur werd bij gezonde vrijwilligers een cumulatiefactor van 1,5 tot 2,5 gemeten.

In functie van de indicatie en van het toedieningsschema zijn de optimale plasmaconcentraties tussen 6 en 36 µg per ml gelegen.

Farmacokinetische gegevens bij bepaalde populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van ornidazol na een eenmalige dosis werden geëvalueerd bij 12 pasgeborenen/zuigelingen (leeftijd 1 tot 42 weken) na een infusie van 20 mg/kg gedurende 20 minuten.

De plasmaconcentraties die 24 uur na de infusie werden gemeten bij pasgeborenen en zuigelingen bedragen 7,3 µg/ml.

Het schijnbare distributievolume (Vd) bedraagt 0,96 L/kg. De totale plasmaclearance varieert tussen 0,4 en 1,4 ml/min/kg.

Een korte distributiefase (distributiehalfwaardetijd van 0,31 uur) gaat vooraf aan de eliminatiefase (eliminatiehalfwaardetijd van 14,67 uur).

Leverinsufficiëntie

In vergelijking met gezonde personen vertonen patiënten met levercirrose een langere eliminatiehalfwaardetijd (22 vs 14 u) en een geringere klaring (35 vs 51 ml/min). Bij ernstige leverinsufficiëntie moet het tijdsinterval tussen twee toedieningen verdubbeld worden.

Nierinsufficiëntie en invloed van de hemodialyse

Bij nierinsufficiëntie zijn de farmacokinetische gegevens van ornidazol niet gewijzigd. Bijgevolg is er geen doseringsaanpassing noodzakelijk bij nierinsufficiëntie.

Ornidazol wordt door de hemodialyse geëlimineerd. Een bijkomende dosis, hetzij van 500 mg ornidazol wanneer de dagelijkse dosis 2 g bedraagt, hetzij van 250 mg wanneer de dagelijkse dosis 1 g bedraagt, zal vóór de aanvang van de hemodialyse worden toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie uitgevoerd.

De orale toediening van Tiberol tijdens onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering heeft ataxie bij honden laten zien bij een dosis van 100 mg/kg. Gezien de relatief korte duur van toediening bij de mens kunnen deze resultaten over het geheel genomen echter als weinig relevant worden beschouwd vanuit klinisch standpunt.

Er werd geen vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten bij een dosis van 400 mg/kg.

Zoals bij alle nitro-imidazoolderivaten waren de in-vitro-onderzoeken om de genotoxiciteit van Tiberol te evalueren, positief. De *in vivo*-testen bij muizen zijn echter negatief.

Tiberol is niet teratogeen.

Deze stof veroorzaakte een toename van het aantal lever- en longtumoren bij muizen na levenslange toediening in hoge dosissen, maar vertoonde geen enkel teken van carcinogeniciteit bij ratten na twee jaar behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tabletten:

Kern van de tablet: maïszetmeel, microkristallijne cellulose, methylhydroxyethylcellulose, magnesiumstearaat

Omhulsel van de tablet: hypromellose, talk, titaandioxide (E 171).

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: absolute alcohol, propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door de afwezigheid van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet vermengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Filmomhulde tabletten: 5 jaar.

Concentraat voor oplossing voor infusie: 5 jaar.

Het product moet onmiddellijk worden gebruikt en mag niet worden bewaard na openen/reconstitutie/verduning.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en ter bescherming tegen licht.

Gebruik Tiberal niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tiberal 500 mg filmomhulde tabletten: individuele verpakkingen van 3 en 10 tabletten en kliniekverpakkingen van 10 tabletten (eenheidsdosis).

Tiberal 1 g/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie: kliniekverpakkingen met 1 ampul.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies met betrekking tot de verdunning van het geneesmiddel vóór toediening: de oplossing in 1 ampul MOET ALTIJD WORDEN VERDUND vóór extemporane toediening in ten minste 200 ml van een van de volgende oplossingen

Glucose	5 %
Glucose	10 %
Levulose	5 %
Oplossing van Hartmann	
Oplossing van Ringer	
Natriumchloride	0,9 %
Natriumchloride	0,45 % + glucose 2,5 %
Dextran 70	6 % + glucose 5 %.

De verdunning in een kortdurend I.V. infuus toedienen (15 tot 30 minuten).

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

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

Laboratoires SERB
40 avenue George V , 75008 Paris Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tiberal 500 mg filmomhulde tabletten: BE124792
Tiberal 1 g/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie: BE141285

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

Tiberal 500 mg filmomhulde tabletten: 09.11.83

Tiberal 1 g/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie: 11.04.88

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2025