

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten
Flagyl 500 mg ovulen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten: metronidazol 500 mg;
Hulpstof met bekend effect: tarwezetmeel 164,3 mg/tablet
Flagyl 500 mg ovulen: metronidazol 500 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten:
Witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tablet met de bedrukking "F500" op één zijde.

Flagyl 500 mg ovulen:
Ovule

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metronidazol is aangewezen voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van volgende indicaties:

- Behandeling van infecties veroorzaakt door niet-sporenvormende anaërobe kiemen, voornamelijk *Bacteroides fragilis* en andere *Bacteroides*-soorten.
- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis*.
- Darm- en lever-amoebiasis.
- Darm-giardiasis (lambliaosis).
- Bacteriële vaginose (ook niet-specifieke vaginitis, vaginitis door *Gardnerella vaginalis* en vaginose door anaërobe kiemen genoemd).

De officiële richtlijnen m.b.t. het correct gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging genomen worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Infecties veroorzaakt door gevoelige anaërobe kiemen (filmomhulde tabletten):

Flagyl 500 mg tabletten is geen geschikte farmaceutische vorm voor kinderen die geen tabletten kunnen inslikken en/of voor diegenen waarvoor de 500 mg tabletten de aanbevolen dosering niet toelaten.

- Volwassenen:

- oraal gebruik: 500 mg driemaal daags, gedurende ± 7 dagen;

- Pediatrische patiënten:

- *Kinderen > 8 weken tot 12 jaar:* de gebruikelijke dosis is 20-30 mg/kg eenmaal per dag of verdeeld in 7,5 mg/kg om de 8 uur. De dagelijkse dosis mag verhoogd worden tot 40 mg/kg, afhankelijk van de ernst van de infectie. De behandelingsduur bedraagt meestal 7 dagen.
- *Kinderen < 8 weken:* 15 mg/kg eenmaal per dag of verdeeld in 7,5 mg/kg om de 12 uur.
Bij neonaten geboren voor de 40^{ste} zwangerschapsweek kan een opstapeling van metronidazol optreden tijdens de eerste levensweek. Daarom dient men bij voorkeur de metronidazol serumconcentratie na een aantal dagen behandeling te controleren.

Deze behandeling sluit niet de eventueel nodige heelkundige maatregelen uit zoals drainage, wondexcisie, e.a.

Trichomoniasis (filmomhulde tabletten, ovulen):

- Volwassenen en adolescenten (12-18 jaar):

- *Bij de vrouw:*

- bij voorkeur: 2000 mg als eenmalige dosis
- of 200 mg, driemaal daags, gedurende 7 dagen;
- of 400 mg, tweemaal daags, gedurende 5 tot 7 dagen;
- of 1 ovule 's avonds diep in de vagina, gedurende 10 à 20 dagen.

- *Bij de man:*

- bij voorkeur: 2000 mg als eenmalige dosis
- of 200 mg driemaal daags gedurende 7 dagen;
- of 400 mg, tweemaal daags gedurende 5 tot 7 dagen.

- Pediatrische patiënten:

- Kinderen < 10 jaar:

- 40 mg/kg als een eenmalige dosis via oraal gebruik
- of 15-30 mg/kg/dag verdeeld in 2 tot 3 innamen gedurende 7 dagen;

Niet meer dan 2000 mg/dosis toedienen.

Het is belangrijk de seksuele partner(s) - hij/zij kan/kunnen asymptomatische drager(s) zijn - tegelijkertijd te behandelen.

In geval van recidief, zal men een nieuwe behandeling instellen na een interval van 4 tot 6 weken en na controle van de leukocytose.

Darm- of leveramoebiasis (filmomhulde tabletten):

- Volwassenen: 500 mg, driemaal daags, gedurende 7 opeenvolgende dagen.
- Pediatrische patiënten:
 - *Kinderen > 10 jaar*: 400 tot 800 mg driemaal per dag gedurende 5 tot 10 dagen.
 - *Kinderen tussen 7 en 10 jaar*: 200 tot 400 mg driemaal daags gedurende 5 tot 10 dagen
 - *Kinderen tussen 3 en 7 jaar*: 100 tot 200 mg viermaal daags gedurende 5 tot 10 dagen.
 - *Kinderen tussen 1 en 3 jaar*: 100 tot 200 mg driemaal daags gedurende 5 tot 10 dagen.

Als alternatief kan 35 tot 50 mg/kg/dag, te verdelen over 3 innamen, gedurende 5 tot 10 dagen, toegediend worden. Niet meer dan 2400 mg/dag toedienen.

Giardiasis (Lambliasis) (filmomhulde tabletten):

- Volwassenen: 2000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7 tot 10 dagen.
- Pediatrische patiënten:
 - *Kinderen > 10 jaar*: 2000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 400 mg driemaal daags gedurende 5 dagen of 500 mg tweemaal daags gedurende 7 tot 10 dagen.
 - *Kinderen tussen 7 en 10 jaar*: 1000 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen
 - *Kinderen tussen 3 en 7 jaar*: 600 tot 800 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.
 - *Kinderen tussen 1 en 3 jaar*: 500 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.

Als alternatief kan 15 tot 40 mg/kg/dag, te verdelen over 2 of 3 innamen, gedurende 5 dagen toegediend worden.

Eventueel de behandeling herhalen na 10 tot 15 dagen.

Bacteriële vaginose of (niet-specifieke) vaginitis door Gardnerella vaginalis (filmomhulde tabletten):

- Volwassenen: 500 mg tweemaal daags, gedurende 7 dagen.
- Adolescenten (12-18 jaar):
 - 400 mg tweemaal daags, gedurende 5 tot 7 dagen
 - of 2000 mg als een eenmalige dosis.

Het is aangeraden de seksuele partner(s) op dezelfde manier te behandelen.

Gezien bij nierinsufficiëntie de plasmahalfwaardetijd niet verandert, moet bij deze patiënten de dosering niet aangepast worden. Tijdens een hemodialyse wordt metronidazol vlug uitgespoeld en is de halfwaardetijd verminderd tot 2½ uur. Bij patiënten met uitgesproken leverinsufficiëntie is het, wegens de vertraagde metabolisatie van het product, aangeraden de plasmaconcentraties te volgen, en indien nodig, de dosis te verminderen.

Wijze van toediening

Het product wordt bij oraal gebruik beter verdragen als de tabletten worden ingenomen tijdens de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor imidazolederivaten

Zwangerschap en borstvoeding: zie rubriek "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding".

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Men zal regelmatig de leukocytenformule controleren bij patiënten die reeds afwijkingen vertoonden in hun bloedbeeld, bij patiënten die langdurig en/of met hoge dosissen worden behandeld en eveneens in geval van herhaalde behandelingen.

Gelijktijdige inname van alcoholische dranken: zie rubriek "interacties".

De behandeling zal worden stopgezet in geval van ataxie, vertigo of mentale verwardheid.

Bij patiënten met een ernstige blijvende of evolutieve, centrale of perifere neurologische aandoening, zal er mee rekening gehouden worden dat de neurologische toestand kan verergeren.

Niet gerechtvaardigd en langdurig gebruik van dit geneesmiddel moet vermeden worden (zie rubriek 5.3).

Indien langdurige toediening onvermijdelijk blijkt, dan dienen geregeld bloedanalyses te worden uitgevoerd, in het bijzonder telling van de leukocyten, en is een follow-up van de patiënt noodzakelijk om elke ontwikkeling van perifere of centrale neuropathie (paresthesie, ataxie, duizeligheid, vertigo, convulsies) tijdig te onderkennen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hepatische encefalopathie.

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 mag metronidazol niet gebruikt worden tenzij de voordelen opwegen tegen het risico en 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 4.5).

Gevallen van ernstige bulleuze huidreacties zoals Syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of een acute veralgemeende exantheemateuze pustulose (AGEP), werden gemeld met metronidazole (zie rubriek 4.8). Indien symptomen of tekens van SJS, TEN of AGEP optreden, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

Interferentie met laboratoriumtesten:

Metronidazol kan interfereren met bepaalde soorten bloedtestbepalingen in het bloed (aminotransferase [ALT], aspartaataminotransferase [AST], lactaatdehydrogenase [LDH], triglyceriden, glucose), wat kan leiden tot een vals-negatief of abnormaal laag resultaat. Deze analytische bepalingen zijn gebaseerd op een afname in ultraviolette absorptie, een feit dat optreedt wanneer nicotinamide-adenine-dinucleotidewaterstof (NADH) geoxideerd wordt tot nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD). De interferentie is te wijten aan de overeenkomst in de absorptiepieken van NADH (340 nm) en metronidazol (322 nm) bij pH 7.

Men moet ermee rekening houden dat de vette excipientia van de Flagyl ovulen een kwaliteitsvermindering van de latex van het condoom of van het diafragma kunnen veroorzaken.

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten bevat tarwezetmeel.

Het tarwezetmeel in dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken bij patiënten met coeliakie.

Eén tablet bevat niet meer dan 17 microgram gluten.

Patiënten die allergisch zijn voor tarwe (anders dan coeliakie) dienen dit middel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De aanwezigheid van voedsel heeft geen invloed op de resorptie.

In associatie met disulfiram kan zich een aanval van delirium of van acute verwardheid voordoen, horend bij een acuut psychotisch syndroom.

De gelijktijdige inname van alcoholische dranken is af te raden tijdens de behandeling en tenminste 1 dag na het stopzetten wegens het mogelijk optreden van een disulfirameffect (roodheid van het gelaat, braken, tachycardie).

Flagyl potentialiseert bij gelijktijdige toediening de werking van linksdraaiend warfarine door remming van zijn enzymatisch metabolisme.

Gebruikt men coumarinederivaten, dan is het aanbevolen om de bloedstollingsparameters (INR) te controleren met het oog op een dosisvermindering.

Metronidazol werkt potentialiserend op niet-depolariserende curarisantia.

Fenytoïne en fenobarbital verhogen de eliminatie van metronidazol en verminderen zijn plasmaspiegels.

Metronidazol kan het metabolisme van fenytoïne remmen.

Metronidazol vermindert de 5-fluorouracil klaring waardoor de toxiciteit ervan verhoogt.

Metronidazol kan de plasmawaarden van lithium of ciclosporine verhogen.

De plasmaspiegels van busulfan kunnen door metronidazol verhoogd worden, hetgeen ernstige toxische effecten van busulfan kan veroorzaken.

Men moet ermee rekening houden dat de vette excipientia van de Flagyl ovulen een kwaliteitsvermindering van de latex van het condoom of van het diafragma kunnen veroorzaken.

Metronidazole is een inhibitor van CYP3A4 en kan het metabolisme vertragen van geneesmiddelen die door dit cytochroom gemetaboliseerd worden. Zo werd een verhoging van de plasmaconcentraties van tacrolimus waargenomen tijdens het gelijktijdig gebruik met metronidazol. Patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met tacrolimus en metronidazol moeten gevolgd worden (toename risico tacrolimus toxiciteit: nefrotoxiciteit, hyperglycemie, hyperkaliëmie).

Bij gelijktijdige inname van cholestyramine kan de absorptie van metronidazol verminderd zijn.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Er is QT-verlenging gemeld, vooral wanneer metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wat ook de toedieningsweg is, metronidazol is gecontra-indiceerd tijdens het 1^e trimester van de zwangerschap. Flagyl dient niet tijdens het 2^e en het 3^e trimester te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en wanneer het therapeutisch voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor moeder en foetus.

Borstvoeding

Metronidazol is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Wegens de mogelijkheid van verwardheid, duizeligheid, vertigo, hallucinaties, convulsies of gezichtsstoornissen (zie rubriek 4.8), moet vermeden worden voertuigen te besturen of een machine te bedienen als dergelijke reacties zich voordoen. Het is belangrijk te onthouden dat er interacties mogelijk zijn met disulfiram en met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen:

Misselijkheid, braken, maagpijn, diarree, smaakstoornissen, anorexia, buikpijn. Zeer zeldzame gevallen van pseudomembraneuze colitis werden tevens gemeld alsook enkele omkeerbare gevallen van pancreatitis. Verkleuring van de tong/"beslagen" tong (vb. door schimmel-begroeiing)

Zenuwstelselaandoeningen:

Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ongecoördineerde bewegingen, psychiatrische stoornissen (zoals verwardheid en hallucinaties), depressieve gemoedstoestand die soms kan leiden tot zelfmoordgedachten of – pogingen, convulsies, reversibele perifere sensorische neuropathieën (premonitoire symptomen: tintelingen, pijn, zwaktegevoel in de handen en/of voeten).

Gevalen van encefalopathie (bijvoorbeeld verwardheid) of subacut cerebellair syndroom (bijvoorbeeld ataxie, dysarthrie, voortbewegingsstoornissen, nystagmus en tremor), mogelijk omkeerbaar na stopzetten van de behandeling.

Aseptische meningitis, vertigo.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Huiduitslag (eventueel pustuleus), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose, pruritus, urticaria, stomatitis, erytheem, superinfectie met *Candida*, glossitis. Een medicamenteuze huiduitslag werd zelden gemeld.

Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Vaste plaats geneesmiddeleneruptie (fixed drug eruption).

Immuunsysteemaandoeningen:

Angio-oedeem, anafylactische shock.

Oogaandoeningen:

Vorbijgaande gezichtsstoornissen zoals diplopie, myopie, troebel zien, verminderde gezichtsscherpte, veranderingen in het waarnemen van kleuren.

Optische neuropathie, neuritis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Verminderd gehoor/gehoorverlies (inclusief sensorineuraal).

Tinnitus.

Hartaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Er is QT-verlenging gemeld, vooral wanneer metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Gevallen van agranulocytose, neutropenie, trombocytopenie.

Lever- en galaandoeningen:

Gevallen van stijging van de leverenzymen (AST, ALT, alkalisch fosfatase), cholestatische of gemengde hepatitis en hepatocellulaire leverbeschadiging, soms gepaard gaande met geelzucht, werden gerapporteerd.

Gevallen van leverfalen welke een levertransplantatie vereisten werden gerapporteerd in patiënten die behandeld werden met metronidazol in combinatie met andere antibiotica.

Gevallen van ernstige onomkeerbare levertoxiciteit/acuut leverfalen, inclusief gevallen met fatale resultaten met een zeer snelle aanvang na opstarten van systemisch gebruik van metronidazol, werden gemeld bij patiënten met Cockayne Syndrome (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Koorts.

Soms wordt een bruin-rode verkleuring van de urine waargenomen die te wijten is aan de aanwezigheid van sommige metabolieten.

Er kan een vulvovaginale candidose ontstaan tijdens een behandeling met metronidazol. In geval van gemengde infecties (*Candida* + *Trichomonas*) is het nodig om onmiddellijk met een antimycoticum te combineren om de ontwikkeling van een vulvovaginale candidose te vermijden.

De frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met deze 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website:

www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website:

www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Men kent geen maximale dosis voor metronizadol. Er werden mislukte zelfmoordpogingen gesignaleerd met 12 g.

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn: braken, ataxie, lichte desoriëntatie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum of behandeling. Een ondersteunende en symptomatische behandeling moet worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Systemische antibacteriële middelen – imidazolderivaten:

ATC-code: J01XD01

Middelen tegen protozoën – nitroimidazolederivaten:

ATC-code: P01AB01

Anti-infectieuze en antiseptische middelen – imidazolderivaten:

ATC-code: G01AF01

Flagyl is een synthetisch geneesmiddel, behorend tot de nitro-5-imidazolderivaten, dat bactericide is voor anaërobe kiemen.

Gevoelige kiemen:

Bacteroides fragilis en andere *Bacteroides*-soorten, *Fusobacteria*, *Eubacteria* en *Clostridia*.

Kiemen met wisselvallige gevoeligheid:

Peptococcus, *Peptostreptococcus* en *Veillonella*.

Gewoonlijk resistente kiemen:

Propionibacterium, *Actinomyces*.

Het is eveneens bactericide voor *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*).

Gevoelige parasieten zijn *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* en *Entamoeba histolytica*.

Metronidazol is een inhibitor van de ribonucleïnezuur-synthese van de gevoelige kiemen en parasieten, die het snel metaboliseren; in het redox-systeem van deze organismen wordt de nitrogroep gereduceerd, waarschijnlijk met vorming van hydroxylamine (en andere labiele metabolieten), dat een complex vormt met het DNA waardoor alle synthese van nucleïnezuur wordt stopgezet.

De MBC's zijn praktisch gelijk aan de MIC-waarden; bij *Bacteroides fragilis* situeren ze zich tussen 0,4 en 6,25 µg/ml en bij *Trichomonas vaginalis* en *Entamoeba histolytica* rond 6 µg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aanwezigheid van voedsel heeft geen significante invloed op de resorptie.

Na vaginale toediening wordt metronidazol geresorbeerd door de mucosa en kan worden teruggevonden in het plasma.

Distributie

De binding aan serumproteïnen is zwak: 10 tot 20%.

Metronidazol verdeelt zich goed in de weefsels; het heeft een distributievolume van $1,1 \pm 0,4$ l/kg.

De biodisponibiliteit na rectale toediening is 80%.

De maximale serumconcentraties worden bereikt:

- 2 uur na een orale inname;
- op het einde van een infusie van 100 ml in 20 minuten;
- 8 tot 10 uur na een rectale toediening.

Na éénmalige toediening van:

- 500 mg oraal is de C_{max} gemiddeld 13 $\mu\text{g/ml}$;
- 2 g oromucosaal is ze gemiddeld 40 $\mu\text{g/ml}$;
- 500 mg, via een 20 minuten durende I.V. infuus, is ze gemiddeld 18 $\mu\text{g/ml}$ bij het einde van de infusie;
- 1500 mg via een 60 minuten durende I.V. infuus, is ze gemiddeld 40 $\mu\text{g/ml}$ bij het einde van de infusie; 24 uren later bedraagt ze gemiddeld nog 3,9 $\mu\text{g/ml}$.

Na herhaalde toediening van:

- 200 mg oromucosaal, 3 x daags, 7 opeenvolgende dagen, bereikt men vanaf de 3e dag een steady state-concentratie van 6 $\mu\text{g/ml}$;
- 500 mg via I.V. infusie, 3 x daags, geeft na 2 dagen een gemiddeld plateau van 19 $\mu\text{g/ml}$;
- 500 mg rectaal, 3 x daags, geeft 13 $\mu\text{g/ml}$ na 3 dagen;
- 1 g rectaal, 3 x daags, geeft 20 $\mu\text{g/ml}$ na 3 dagen.

Metronidazol passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Metronidazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd ter hoogte van de lever in twee niet geconjugeerde metabolieten (een bacteriologisch actief hydroxyethyl derivaat en een bacteriologisch inactief azijnzuur derivaat).

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd is $7,3 \pm 1$ uur bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 weken. Bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 8 weken is de halfwaardetijd van metronidazole ongeveer driemaal zo lang. Bij vroeggeborenen is de halfwaardetijd nog langer en omgekeerd proportioneel aan de gestationele leeftijd.

De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk (40 tot 70%) via de urine (30% in onveranderde vorm); 6 tot 15% worden uitgescheiden met de faeces.

Metronidazol en zijn metabolieten worden snel geëlimineerd door hemodialyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Metronidazol is kankerverwekkend gebleken bij sommige diersoorten (muizen en ratten). Gelijkaardige studies bij hamsters hebben echter negatieve resultaten opgeleverd en epidemiologische studies bij de mens hebben geen bewijs van een verhoogd carcinogeen risico bij de mens aangetoond. Het langdurig gebruik van Flagyl moet daarom zorgvuldig overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Metronidazol is mutageen gebleken bij bacteriën *in vitro*. Studies op zoogdiercellen *in vitro* alsook bij knaagdieren of bij de mens *in vivo* hebben geen afdoend bewijs geleverd van een mutageen effect van metronidazol, gezien sommige studies mutagene effecten rapporteerden terwijl andere negatief waren. Het langdurig gebruik van Flagyl moet daarom zorgvuldig overwogen worden (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten:

Tabletkern: tarwezetmeel - polyvidon - magnesiumstearaat.

Omhulsel: hypromellose - macrogol 20000.

Flagyl 500 mg ovulen:

Vast vet.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten: 3 jaar

Flagyl 500 mg ovulen: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten:

De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren.

Flagyl 500 mg ovulen:

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten:

Dozen met 20 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking.

Dozen met 20 tabletten in unit-dose PVC/Aluminium blisterverpakking voor
hospitaalgebruik.

Flagyl 500 mg ovulen:

Dozen met 10 ovulen in strips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overstemming met lokale
voorschriften te worden vernietigd.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02 / 710 54 00

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten:**

België: BE117521

Luxemburg: 2008019613 - 0044912 – 0502825 (U.D.)

Flagyl 500 mg ovulen:

België : BE002624

Luxemburg: 2008019612 - 0044926

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

Flagyl 500 mg filmomhulde tabletten: 17 juni 1981

Flagyl 500 mg ovulen: 1 oktober 1961

B. Datum van laatste verlenging:

9 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2023