



23 FEB. 1996

Lagap SA Switzerland

R

Page 1 of 6 pages

Verified by: fv

Date 23-2-1996

Product name:

Generic name: Metronidazol

COLLEGE TER  
BEOORDELING VAN  
GENEESMIDDELEN

C B G

M E B

MEDICINES  
EVALUATION  
BOARDPRODUKTBESCHRIJVING

Metronidazol Lagap, tabletten 250 mg en 500 mg

~~Metronidazol Lagap, zetpillen 500 mg en 1 g~~Metronidazol Lagap, infusievloeistof 5 mg/ml, flacon 100 ml en 200 ml,  
plastic zak 100 ml en 200 mlSamenstelling:

Tabletten bevatten 250 mg, respectievelijk 500 mg metronidazol

~~Zetpillen bevatten 500 mg, respectievelijk 1 g metronidazol~~Infusievloeistof bevat per ml 5 mg metronidazol, per flacon/zak 500 mg,  
respectievelijk 1 g metronidazolMicrobiologie:Metronidazol heeft zowel een weefsel- als een contactamoebicide werking.  
Onderstaand volgt een overzicht van de MRC waarden van enkele gevoelige  
micro-organismen

protozoën	bacteriën	
1-10 µg/ml	0,1-1 µg/ml	1-10 µg/ml
Trichomonas vaginalis	Clostridium novyi	Clostridium perfringens
Giardia lamblia	Clostridium septicum	Clostridium histolyticum
Entamoeba histolytica	Clostridium tetani	Bacteroides fragilis
	Clostridium botulinum	Veillonella gazogenes
	Fusobacterium fusiforme	Streptococcus
		Ristella

Metronidazol is niet werkzaam tegen aërobe bacteriën zoals Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida sp., Salmonella sp. en Schistosoma mansoni. Ook wordt Lactobacillus acidophilus (Döderlein-bacil) niet aangetast.



Lagap SA Switzerland

R

Page 2 of 6 pages

Verified by: fv

Date 23-2-1996

Product name:

Generic name: Metronidazol

### Farmacokinetiek:

Absorptie: Metronidazol wordt na orale inname snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Maximale bloedspiegels worden 1 uur na inname bereikt en bedragen na een enkele dosering van 250 mg ongeveer 3,7  $\mu\text{g/ml}$ , na 500 mg ongeveer 9,8  $\mu\text{g/ml}$  en na 1 g ongeveer 11,8  $\mu\text{g/ml}$ . Bij rectale toediening worden maximale bloedspiegels bereikt na 4 uur. Deze bedragen voor 500 mg respectievelijk 1 g: 5,5  $\mu\text{g}$ , resp. 9,5  $\mu\text{g}$  per ml. Na een enkel infuus van 500 mg bedraagt de serumconcentratie 4 uur na beëindiging 4-10  $\mu\text{g}$  per ml.

Verdeling: Metronidazol verdeelt zich over de meeste weefsels. Het dringt door in het cerebrospinaalvocht en bereikt daar therapeutische concentraties in pus afkomstig van hersenabcessen en in empyeemvloeistof. De eiwitbinding is gering en bedraagt bij therapeutische doses ongeveer 11 %.

Biotransformatie: Metronidazol wordt voor een groot deel gemetaboliseerd en wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet is 1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol, daarnaast wordt ook 1-acetyl-2-methyl-nitroimidazol gevonden, benevens sporen van andere stoffen. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8,4 uur voor het onveranderde produkt en wat langer voor de metabolieten (tot 13,6 uur).

Uitscheiding: van een enkele orale dosis van 750 mg wordt ongeveer 77 % in de urine teruggevonden, waarvan 10-30 % onveranderd. Ongeveer 14 % wordt via de faeces uitgescheiden.

Metronidazol passeert de placentabarrière en gaat over in de moedermelk, waarbij de maximale concentratie dan gelijk is aan de serumconcentratie van de moeder.

### Indicaties:

- a. Ernstige infecties door anaërobe bacteriën, op geleide van het gevoeligheidsonderzoek.
- b. Profylactisch bij bepaalde chirurgische (colonoperatie) en gynaecologisch ingrepen
- c. Trichomonas vaginalis-infecties. De behandeling dient met orale tabletten te geschieden.
- d. Amoebiasis, hepatisch en intestinaal. Het verdient aanbeveling tegelijk met of na metronidazol een ander contactamoebicide middel te geven. Bij leverabcessen dient de behandeling met metronidazol te worden voorafgegaan door een emetinekuur. Bij door amoebiasis veroorzaakte leverabcessen kan metronidazol als adjuvans worden gebruikt of als preparaat van tweede keuze.
- e. Giardiasis (lambliasis).



Lagap SA Switzerland

R

Page 3 of 6 pages

Verified by: fv

Date 23-2-1996

Product name:

Generic name: Metronidazol

#### Contra-indicaties:

Afwijkingen in het bloedbeeld.

Bekende overgevoeligheid voor metronidazol.

Omdat metronidazol ataxie kan veroorzaken is het gecontraïndiceerd bij aandoeningen van het centrale zenuwstelsel in de anamnese.

#### Bijwerkingen:

Maagdarmstelsel: een metaalsmaak en gastrointestinale stoornissen zoals glossitis, diarree, buikpijn, misselijkheid, soms met braken, kunnen voorkomen; enkele gevallen van pseudomembraneuze colitis zijn beschreven; incidenteel kan pancreatitis voorkomen.

Centraal zenuwstelsel: convulsies, verwardheid, depressie en perifere neuropathie zich uitend als een doof gevoel of paraesthesieën in de ledematen; neurologische stoornissen zoals ataxie, hoofdpijn, duizeligheid.

Urogenitaal stelsel: dysurie, cystitis, polyurie, donker roodbruine verkleuring van de urine (door azo-metaboliëet van metronidazol; kan colorimetrische bepaling van metronidazol in de urine beïnvloeden), overgroei van Candida in de vagina, dyspareunie.

Overige: koorts, thromboflebitis; een voorbijgaande leukopenie; een disulfiram-effect en een enkele maal stomatitis; overgevoeligheidsreacties.

#### Waarschuwingen en voorzorgen:

Tijdens het gebruik van metronidazol mag geen alcohol worden gebruikt wegens het gevaar van ernstige reacties zoals die worden gezien tijdens het gebruik van disulfiram. Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden in verband met potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen. Bij anaërobe infecties, veroorzaakt door Clostridia, dient de behandeling steeds te worden gecombineerd met penicilline. Kruisovergevoeligheid met andere imidazoolverbindingen kan optreden.

Bij het optreden van abnormale neurologische symptomen dient een baat/risicoafweging met betrekking tot voortzetten van de therapie plaats te vinden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met stoornissen van het centrale zenuwstelsel.

Gezien de aanwezigheid van natrium in de infusievloeistof is voorzichtigheid geboden, in verband met natriumretentie, bij patiënten met predispositie voor oedeem of bij patiënten met natriumretinerende comedicaatie.

Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam. Bij deze patiënten is dosering van metronidazol in de laagst effectieve doses aan te bevelen.

Bij anurische patiënten is dosisverlaging niet nodig, daar de metaboliëten met behulp van dialyse kunnen worden verwijderd.



Lagap SA Switzerland

R

Page 4 of 6 pages

Verified by: fv

Date 23-2-1996

Product name:

Generic name: Metronidazol

### Gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie:

Over het gebruik van metronidazol in de zwangerschap bij de mens en gedurende de lactatie bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Bij zwangerschap en gedurende de lactatie niet gebruiken tenzij na overleg met de arts.

### Invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken:

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit produkt op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen als duizeligheid, ataxie en convulsies, welke zich incidenteel kunnen voordoen.

### Interacties:

Metronidazol kan de werking van anticoagulantia van het coumarinetype versterken.

Gelijktijdige therapie met disulfiram kan acute psychotische reacties of verwardheid veroorzaken. Derhalve dient gelijktijdige toediening van deze middelen te worden vermeden.

Enzyminducerende medicamenten kunnen door verhoogde omzetting van metronidazol de serumconcentraties van dit middel verlagen.

Cimetidine kan het metabolisme van metronidazol versterken.

### Dosering en gebruiksaanwijzing:

- a. Trichomoniasis: Bij man en vrouw 500 mg per dag in 2 giften gedurende 10 dagen. Verhoging van de dosering tot 750 mg tot 1 g per dag kan soms noodzakelijk zijn, evenals een tweede kuur. Het is ook mogelijk de infectie te behandelen met een éénmalige dosis van 2 g.

- b. Giardiasis: 10-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5 dagen.

Voor volwassenen is dit	: 500 mg - 750 mg in 2-3 giften
Voor kinderen van 1-3 jaar	: 125 mg - 250 mg in 1-2 giften
Voor kinderen van 3-7 jaar	: 250 mg - 375 mg in 2-3 giften
Voor kinderen van 7-10 jaar	: 375 mg - 500 mg in 2-3 giften



Lagap SA Switzerland

R

Page 5 of 6 pages

Verified by: fv

Date 23-2-1996

Product name:

Generic name: Metronidazol

c. Amoebiasis: 30-40 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5-7 dagen.

Voor volwassenen is dit : 1,5 g - 2,25 g in 2-3 giften  
Voor kinderen van 1-3 jaar : 250 mg - 500 mg in 2-3 giften  
Voor kinderen van 3-7 jaar : 500 mg - 750 mg in 2-3 giften  
Voor kinderen van 7-10 jaar : 750 mg - 1 g in 2-3 giften  
Voor kinderen van 10-13 jaar : 1 g - 1,5 g in 2-3 giften

d. Anaërobe infecties: 20-25 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 7 dagen of zonodig langer.

Oraal:

Volwassenen: 1,5 g per dag in 3 giften  
Kinderen tot 12 jaar: 20 mg/kg per dag in 3 giften.

Parenteraal: per intraveneus infuus (snelheid 5 ml/min)

Volwassenen 500 mg (100 ml), elke 8 uur  
Kinderen tot 12 jaar: 7,5 mg (1,5 ml) per kg lichaamsgewicht, elke 8 uur.

Rectaal: tot 7 dagen in totaal

Volwassenen en kinderen boven 12 jaar: 1 zetpil van 1 g elke 8 uur.  
Kinderen van 5-12 jaar: 1 zetpil van 500 mg elke 8 uur.

e. Preventief:

Dezelfde dosis (zie d.) 4 uur preoperatief, vervolgens postoperatief 8 en 16 uur voor gynaecologische ingrepen, respectievelijk om de 8 uur tot minimaal 24 uur na het sluiten van de wond bij colonchirurgie.

N.B. Het verdient aanbeveling de tabletten tijdens de maaltijd in te nemen.

#### Symptomen bij en behandeling van 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 onopzettelijke overdosering. De gemelde symptomen waren misselijkheid, braken en ataxie. Metronidazol oraal is bestudeerd als stralingssensitizer bij de behandeling van maligne tumoren. Na 5 tot 7 dagen metronidazol 6 tot 10,4 gram om de dag werden neurotoxische verschijnselen, zoals convulsies en perifere neuropathie gemeld. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. De patiënt dient symptomatisch behandeld te worden.



Lagap SA Switzerland

R

Page 6 of 6 pages

Verified by: fv

Product name:

Date 23-2-1996

Generic name: Metronidazol

Onverenigbaarheden:

De infusievloeistof dient niet met andere geneesmiddelen te worden gemengd, tenzij bekend is of wordt vastgesteld dat de middelen verenigbaar zijn met de infusievloeistof.

Metronidazol Lagap infusievloeistof is verenigbaar met ceftazidim (10 mg/ml en 20 mg/ml) en met cefuroxim (8 mg/ml en 16 mg/ml).

Bewaring en houdbaarheid:

Metronidazol Lagap tabletten dienen donker, droog en bij 15 - 25°C (kamertemperatuur) te worden bewaard. ~~Metronidazol Lagap zetpillen dienen bij 8 - 15°C (koel), droog en donker te worden bewaard.~~ Metronidazol Lagap infusievloeistof mag niet aan licht worden blootgesteld en dient te worden bewaard bij ten hoogste 30°C in flacons en bij 15 - 25°C in plastic zakken.

Metronidazol Lagap tabletten, zetpillen en infusievloeistof zijn houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Bij strips en infusiezakken is dit de datum die wordt voorafgegaan door de letters Exp.

In het register ingeschreven onder:

Metronidazol Lagap, tabletten 250 mg	RVG 11479
Metronidazol Lagap, tabletten 500 mg	RVG 11478
<del>Metronidazol Lagap, zetpillen 500 mg</del>	<del>RVG 11721</del>
<del>Metronidazol Lagap, zetpillen 1 g</del>	<del>RVG 11722</del>
Metronidazol Lagap, infusievloeistof 5mg/ml zakken en flacons van 100 en 200 ml	RVG 11480

Fabrikant:

Lagap S.A., Zwitserland

Importeur/registratiehouder:

B.V. Lagap BNL, Krimpen a/d IJssel

18 APR. 1996

GOEDGEKEURD