

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol 5 mg/ml in VIAFLO, oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1000 ml bevat :

Werkzame bestanddelen :
Metronidazol 5,000 g

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. **Therapeutische indicaties**

Anaerobe infecties : Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaerobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek.

Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaerobe micro-organismen, met name *Bacteroides spp.* en anaerobe streptokokken.

4.2. **Dosering en wijze van toediening**

* **Anaerobe infecties** (20 tot 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag) :

Via intraveneuze infusie (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.

* **Preventie van anaerobe infecties**

Doorgaans wordt metronidazol preventief toegediend 24 uur vóór de operatie tot minimaal 4 uur na het sluiten van de wond, of langer, afhankelijk van het risico op contaminatie.

Gynaecologische ingrepen : Via intraveneuze infusie (snelheid : 5 ml/min.) : volwassenen : 500 mg (100 ml), meteen vóór, gedurende of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 uur en 16 uur postoperatief, indien nodig.

Colonchirurgie : Via intraveneuze infusie (snelheid : 5 ml/min.) :

Volwassenen :

a. 500 mg (100 ml), meteen vóór, gedurende of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid 8 uur en 16 uur postoperatief.

b. 1500 mg (300 ml) als eenmalige dosis, één uur vóór de operatie.

Kinderen tot 12 jaar :

7,5 mg (1,5 ml) per kg lichaamsgewicht, gevolgd door dezelfde hoeveelheid elke 8 uur, indien dit noodzakelijk wordt geacht.

Appendectomie : Via intraveneuze infusie (snelheid : 5 ml/min.) :

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

Kinderen tot 12 jaar : 7,5 mg (1,5 ml) per kg lichaamsgewicht, gevolgd door dezelfde hoeveelheid elke 8 uur, indien dit noodzakelijk wordt geacht.

4.3. Contra-indicaties

Metronidazol mag niet worden gegeven aan patiënten met een verstoord bloedbeeld of aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor metronidazol.

Omdat metronidazol ataxie kan veroorzaken, is het gecontra-indiceerd bij aandoeningen van het centrale zenuwstelsel in de anamnese.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij infecties door clostridiën dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met penicilline. Gezien de aanwezigheid van natrium in de oplossing voor intraveneuze infusie is, vanwege het risico op natriumretentie, voorzichtigheid geboden bij patiënten met aanleg voor oedeem of bij patiënten met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die leiden tot natriumretentie. Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam. Bij hen is een dosering van metronidazol in de laagst werkzame dosering aan te bevelen.

Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient achterwege te blijven tijdens de behandeling. Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden omwille van de potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen, zoals vastgesteld bij sommige micro-organismen. Kruisovergevoeligheid met andere imidazoolverbindingen kan optreden.

Controleer de oplossing voor intraveneuze infusie vóór gebruik op helderheid, kleur en zichtbare deeltjes.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt. Wanneer een eenmalige dosis van 1500 mg wordt toegediend, bestaat de mogelijkheid dat er interferentie optreedt tussen metronidazol en de Jendrassik-reactie (diazoreactie op bilirubine). Bij deze toedieningsvorm kan metronidazol ook met de SGOT-bepaling interfereren, waardoor te lage waarden kunnen worden gevonden.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof tijdens zwangerschap en borstvoeding bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Metronidazol gaat over in de moedermelk, die hierdoor een onaangename metaalsmaak krijgt.

Bij eenmalige toediening van een hoge dosis wordt het aanbevolen de borstvoeding gedurende 12 tot 24 uur te staken.

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

Dit is niet van toepassing gezien de indicatie.

4.8. Bijwerkingen

Volgende bijwerkingen kunnen voorkomen : voorbijgaande leukopenie; een disulfirameffect; maag-darmstoornissen zoals stomatitis, diarree, buikpijn, misselijkheid (soms met braken) en incidentele pancreatitis; neurologische stoornissen zoals ataxie, hoofdpijn en vertigo; overgevoeligheidsreacties. De metabolieten kunnen de urine donkerbruin kleuren en daardoor de colorimetrische bepaling van metronidazol in de urine beïnvloeden.

4.9. Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Metronidazol is een chemotherapeuticum.

Microbiologisch spectrum :

Protozoën	Bacteriën	
1 – 10 g/ml	0,1 – 1 g/ml	1 – 10 g/ml
<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Cl. novyi</i>	<i>Cl. perfringens</i>
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Cl. septicum</i>	<i>Cl. histolyticum</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Cl. tetani</i>	<i>B. fragilis</i>
	<i>Cl. botulinum</i>	<i>Veilonella gazogenes</i>
	<i>F. fusiforme</i>	<i>Streptococcus</i>
		<i>Ristella</i>

Metronidazol is werkzaam tegen *Gardnerella vaginalis*, waarbij de 2-hydroxymetaboliet het meest bijdraagt aan de werkzaamheid (MRC van de hydroxymetaboliet is gemiddeld 2 µg/ml). Metronidazol is niet werkzaam tegen aerobe organismen zoals *Candida albicans* en *Schistosoma mansoni*. De *Lactobacillus acidophilus* (Döderlein-bacil) wordt niet aangetast.

Resistentie : *Trichomonas vaginalis* heeft geen toename van resistentie vertoond, ondanks grootschalige toepassing gedurende meer dan 10 jaar.

Over resistentie bij bacteriën is er slechts weinig informatie beschikbaar. Na 10 passages van *Clostridia* in aanwezigheid van metronidazol is geen selectie van resistente varianten waargenomen. Er was geen resistentieontwikkeling bij *Bacteroides fragilis* na 20 passages in aanwezigheid van metronidazol. De door sommige auteurs gevonden resistente anaerobe kokken zouden niet obligaat anaeroob zijn, maar CO₂-afhankelijk.

Combinatie met andere antimicrobiële farmaca : Er is geen antagonisme met andere antimicrobiële middelen waargenomen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde piekwaarden van metronidazol na eenmalige intraveneuze toediening van 500 mg bedraagt 13,9 µg/ml.

De steadystateconcentratie aan metronidazol na intraveneuze toediening (500 mg, elke 8 uur) bedraagt gemiddeld 28,5 µg/ml na 30 minuten en 16,8 µg/ml na 8 uur. De piekwaarde van de 2-hydroxymetaboliet na eenmalige intraveneuze toediening van 1 g metronidazol bedraagt 3 µg/ml.

Distributie

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

Biotransformatie

Er zijn 5 metabolieten aangetoond, ontstaan door glucuronidering, hydroxylering en oxidatie. Er treedt geen reductie van de nitrogroep op. De twee belangrijkste metabolieten zijn de hydroxymetabooliet en de azijnzuurmetabooliet.

Uitscheiding

Via de urine wordt na intraveneuze toediening ongeveer 34 % van de toegediende hoeveelheid uitgescheiden; 30 % tot 40 % wordt in de lever afgebroken tot (nagenoeg) onwerkzame metabolieten. Deze worden samen met het onveranderde product in de urine uitgescheiden. In de feces wordt ongeveer 24 % uitgescheiden. De renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De serumhalfwaardetijd voor metronidazol bedraagt 7 tot 8 uur, terwijl die voor de 2-hydroxymetabooliet ongeveer 9,5 uur bedraagt.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

1000 ml bevat :

dinatriumwaterstoffsfaatdodecahydraat	1500 mg
natriumchloride	7,400 g
citroenzuurmonohydraat	ongeveer 420 mg
water voor injecties	tot 1000 ml

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

Verpakt in de oorspronkelijke en onbeschadigde verpakking kan Metronidazol 5 mg/ml in VIAFLO bij de aangegeven bewaarcondities worden bewaard tot 2 jaar na datum van productie.

Het product dient buiten invloed van licht bewaard te worden.

De vervaldatum staat vermeld op de verpakking.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De zak in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De VIAFLO-zakken zijn vervaardigd van polyolefine/polyamide plastic (PL-2442), verkregen via co-extrusie.

De zakken bevinden zich in een beschermverpakking van polyamide/polypropyleen plastic, die uitsluitend bedoeld is om de fysieke integriteit van de zakken te beschermen.

De verpakkingsgrootte is 100 ml.

De kartonnen buitenverpakking bevat 20 zakken van 100 ml, 50 zakken van 100 ml of 60 zakken van 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Metronidazol 5 mg/ml in VIAFLO mag uitsluitend gebruikt worden wanneer de oplossing volledig helder is. In geval van restvolume mag de inhoud niet opnieuw gebruikt worden. De zak met inhoud moet na eenmalig gebruik worden vernietigd.

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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17393.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

De datum van inschrijving is 8 maart 1995.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 27 mei 2011