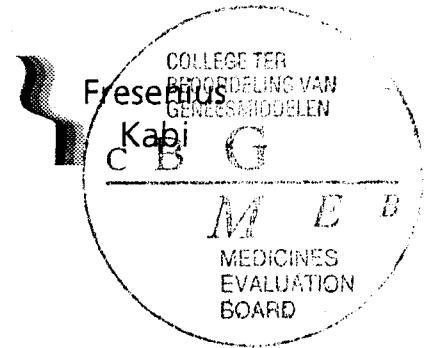


19 JUNI 2001



Samenvatting van Productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Metronidazol 5 mg/ml Fresenius

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg metronidazol.

Voor hulpstoffen, zie sectie 6.1

3. Farmaceutische vorm

Infusievloeistof

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

- Anaërobe infecties:

Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek. Bij infecties door clostridiën dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met penicilline; Preventie van post-operatieve infecties door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, met name *Bacteroides* spp. en anaërobe streptokokken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Anaërobe Infecties:

Parenteraal (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 kilogram lichaamsgewicht, elke 8 uur.

Preventie van anaërobe infecties:

In de regel zal metronidazol preventief worden toegediend 24 uur voor operatie tot minimaal 4 na het sluiten van de wond, of langer, afhankelijk van het risico van contaminatie.

Gynaecologische ingrepen:

Parenteraal (intraveneus infuus)
(snelheid 5 ml/min).

Volwassenen:

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

Colonchirurgie:

Parenteraal (intraveneus infuus)
(snelheid 5 ml/min).

Samenvatting van Productkenmerken

Volwassenen:

500 mg (100 ml) meteen voor, of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 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.

Appendectomie:

Volwassenen:

500 mg (100 ml) meteen voor, of na de operatie, gevolgd door dezelfde hoeveelheid, 8 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.

Dosering bij hemodialyse:

De eliminatie halfwaardetijd van metronidazol is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Derhalve is een dosisaanpassing niet nodig. Echter de metabolieten worden niet uitgescheiden. Gedurende de 8-uur durende periode van hemodialyse worden metronidazol en de metabolieten volledig geëlimineerd derhalve dient metronidazol direct na hemodialyse weer toegediend worden.

Dosering bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverfunctiestoornissen wordt een verminderde uitscheiding van metronidazol gezien, leidend tot stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. De dagelijkse dosering dient verlaagd te worden tot 1/3 van de gebruikelijke dosering in 1 gift (Zie ook "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

4.3. Contra-indicaties

Metronidazol mag niet worden gegeven aan:

- patiënten met een gestoord bloedbeeld
- patiënten met neurologische aandoeningen
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor metronidazol of een van de andere componenten van het product

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient achterwege te blijven tijdens en gedurende tenminste 48 uur na beëindiging van de behandeling vanwege de mogelijkheid van een disulfiram-achtige reactie. Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden in verband met de potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen, zoals geconstateerd bij sommige micro-organismen. Kruisovergevoeligheid met andere imidazolverbindingen kan optreden. Controleer de infusievloeistof voor gebruik op helderheid, kleur en zichtbare deeltjes. Gezien de aanwezigheid van natrium in de infusievloeistof is, in verband met natriumretentie, voorzichtigheid geboden bij patiënten met predispositie voor oedeem of bij patiënten met natriumretinerende co-medicatie. Patiënten met leverinsufficiëntie

Samenvatting van Productkenmerken

metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. De hoge plasmaconcentraties kunnen de symptomen van hepatische encephalopathie versterken. Derhalve dient bij deze patiënten de metronidazol dosering aangepast te worden (zie "Dosering bij leverinsufficiëntie"). Het risico bestaat dat na eliminatie van een *Trichomonas* vaginitis een gonococce infectie persisteert.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt. Metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen wat kan leiden tot nefrotoxische reacties. Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig metronidazol en disulfiram gebruikten (zie ook "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

Wanneer een infuus van 1500 ml/300 ml wordt toegediend bestaat de mogelijkheid dat een interferentie optreedt van metronidazol met de Jendrassik reactie (diazo-reactie op bilirubine). Bij deze toedieningsvorm kan metronidazol met de SGOT bepaling interfereren, waardoor te lage waarden kunnen worden gevonden. De antimicrobiële werkzaamheid van metronidazol kan verminderen door gelijktijdige toediening van fenobarbital of fenytoïne, waarschijnlijk door een sterker metronidazol metabolisme. Een aanpassing van de dosis metronidazol kan noodzakelijk zijn. Cimetidine kan het metabolisme van metronidazol verminderen waardoor een versterking van de dosis gerelateerde bijwerkingen door metronidazol kan optreden.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap en gedurende de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Metronidazol 5 mg/ml Fresenius dient tijdens de zwangerschap, niet te worden gebruikt, tenzij na overleg met de arts.

Metronidazol gaat over in de moedermelk, die hierdoor een onaangename metaalsmaak krijgt. Bij eenmalige toediening van een hoge dosis wordt aanbevolen de lactatie gedurende 24-48 uur te staken.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van metronidazol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Echter met het optreden van de bijwerking duizeligheid dient rekening gehouden te worden.

4.8. Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen treden zelden op bij de aanbevolen doseringen. Een onaangename metaalsmaak, een beslagen tong, misselijkheid, braken, stomatitis, gastro-intestinale klachten urticaria, angio-oedeem kunnen optreden. Anafylaxie wordt zelden gezien. Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, rashes, pruritus, coördinatiestoornissen, donkerverkleuring van de urine (door de metabolieten) myalgie, artralgie, voorbijgaande leukopenie, disulfirameffect, pancreatitis (reversibel) en psychiatrische klachten zoals verwardheid en hallucinaties zijn een enkele maal gerapporteerd. Tijdens intensieve en/of langduriger behandeling met metronidazol zijn perifere neuropathie (of voorbijgaande epileptiforme aanvallen) een enkele maal gerapporteerd. In de meeste gevallen was de neuropathie reversibel na staken van de behandeling of verlaging van de dosis.

Samenvatting van Productkenmerken

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 onderhoudsdosis werden geen bijwerkingen gemeld.

Tot 15 gram metronidazol gebruik 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.

Spectrum: protozoën: *Trichomonas*, *Giardia*, *Entamoeba*.
 bacteriën: het spectrum bevat uitsluitend anaëroben.

protozoën	bacteriën	
1-10 µg/ml	0,1-1 µg/ml	1-10 µg/ml
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostr. novyi</i> • <i>Clostr. septicum</i> • <i>Clostr. tetani</i> • <i>Clostr. botulinum</i> • <i>F. fusiforme</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostr. perfringens</i> • <i>Clostr. histolyticum</i> • <i>B. fragilis</i> • <i>Veillonella gazogenes</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 *Candida albicans* en *Schistosoma mansoni*. *Lactobacillus acidophilus* (Döderlein-bacil) wordt niet aangetast.

Resistentie:

Trichomonas vaginalis heeft geen toename van resistentie vertoond, ondanks toepassing op grote schaal gedurende meer dan 10 jaar. Over resistentie bij bacteriën is nog weinig informatie beschikbaar. Na 10 passages van Clostridia in aanwezigheid van metronidazol werd geen selectie gezien van resistente varianten. Er was geen resistentie-ontwikkeling bij *Bacteroides fragilis* na 20 passages in aanwezigheid van metronidazol. De door sommige auteurs gevonden resistente anaërobe kokken zouden niet obligaat anaëroob zijn, maar CO₂-afhankelijk.

Combinatie met andere antimicrobiële farmaca:

Er is geen antagonisme met andere antimicrobiële middelen waargenomen.

Samenvatting van Productkenmerken

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De steady state concentratie na i.v. toediening (500 mg, elke 8 uur) bedraagt:

Tijd na laatste infuus	30 minuten	8 uur
Gemiddelde serumconcentratie ($\mu\text{g/ml}$)	28,5	16,8

De piekwaarde van de 2-hydroxymetabooliet na éénmalige i.v. toediening van 1 g metronidazol bedraagt 3 $\mu\text{g/ml}$.

Verdeling:

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.

- a: **Speeksel:**
Na een éénmalige orale toediening van 500 mg metronidazol werden in het speeksel na 2-3 uur concentraties gemeten van 3,5-10 $\mu\text{g/ml}$ (gemiddeld 7 $\mu\text{g/ml}$).
- b: **Moedermelk:** Na een éénmalige orale dosis van 200 mg metronidazol bleek dat de concentratie in moedermelk en serum grote overeenkomst vertoonde.
- c: **Placenta:**
4-5 uur na een éénmalige orale dosis van 250 mg metronidazol bedroeg de serumconcentratie bij gravidiae 3-7,2 $\mu\text{g/ml}$, de placentaconcentratie bedroeg 0-1,36 $\mu\text{g/ml}$, terwijl in het foetale weefsel slechts zelden metronidazol werd aangetroffen (0,1 $\mu\text{g/ml}$).
- d: **Liquor:**
Twee en acht uur na een dosis van 500 mg metronidazol werden spiegels gemeten van 14 resp. 11 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolisme:

Er zijn 5 metaboolieten aangetoond, ontstaan door glucuronidering, hydroxylering en oxydatie. Er treedt geen reductie van de nitrogroep op. De twee belangrijkste metaboolieten zijn de hydroxymetabooliet en de azijzuurmetabooliet.

Eliminatie:

Via de urine wordt ca. 34% van de toegediende hoeveelheid uitgescheiden; 30-40% wordt in de lever afgebroken tot (nagenoeg) onwerkzame metaboolieten. Deze worden tezamen met het onveranderde product in de urine uitgescheiden. Met de faeces wordt ca. 24% uitgescheiden. De renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De serumhalfwaardetijd voor metronidazol bedraagt 7-8 uur, terwijl deze voor de 2-hydroxymetabooliet ca. 9,5 uur bedraagt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

Samenvatting van Productkenmerken

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Hulpstoffen

Natriumchloride, natriummonowaterstoffsfaat, citroenzuur, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het wordt aangeraden om geen andere geneesmiddelen toe te voegen aan de metronidazol infusievloeistof. Ook mag metronidazol infusievloeistof niet toegevoegd worden aan andere infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren

Bewaren in de originele verpakking.

De uiterste gebruiksdatum is vermeld op de buitenverpakking en de primaire verpakking na de aanduiding "Niet te gebruiken na:" of na "Exp."

6.5 Aard en Inhoud van de verpakking

Glazen flacons van 50 ml, 100 ml en 200 ml.

Type I, kleurloos glas.

Rubber stop.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

De recipiënt en de oplossing moeten voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik alleen heldere oplossingen die vrij zijn van deeltjes en onbeschadigde recipiënten.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fresenius Kabi Nederland BV
Postbus 2397
5202 CJ 's-HERTOGENBOSC

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder RVG 56005

9. Datum van de goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

25 oktober 1984

10. Datum van de herziening van de samenvatting

Juni 2001

01 AUG. 2001

GOEDGEKEURD