


| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 1 van 14 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten
Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 resp. 500 mg metronidazol.

Hulpstoffen met bekend effect:

250 mg: Bevat per filmomhulde tablet 25 mg lactosemonohydraat.

500 mg: Bevat per filmomhulde tablet 50 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Metronidazol Aurobindo 250 mg zijn witte, iets convexe omhulde tabletten met een breukstreep.
Metronidazol Aurobindo 500 mg zijn witte, iets convexe omhulde tabletten met een breukstreep met de letters "CLJ".


De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metronidazol is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de volgende indicaties:

- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis*.
- Urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Gardnerella vaginalis*.
- Giardiasis
- Amoebiasis:
Metronidazol heeft zowel een weefsel- als een contactamoebicide werking. Het verdient aanbeveling tegelijk met of na metronidazol een ander contactamoebicide geneesmiddel toe te dienen. Bij leverabcessen dient de behandeling met metronidazol tevens te worden voorafgegaan door een emetinekuur. Bij suppuratieve leveramoebiasis dienen de abcessen vanzelfsprekend te worden geaspireerd.
- Anaërobe infecties:
Behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, op geleide van gevoeligheidsonderzoek, waarbij het infuus van 1500 mg/300 ml primair is geïndiceerd als profylacticum bij colonchirurgie. Bij infecties door

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 2 van 14 |

clostridiën dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met penicilline.
Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door voor metronidazol gevoelige anaërobe micro-organismen, met name Bacteroides spp. en anaërobe streptokokken.

- Angina van Plaut-Vincent.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Trichomoniasis:

Het is van belang dat een geslachtspartner van de patiënte gelijktijdig wordt mee behandeld (bij man en vrouw):

Volwassenen en adolescenten: 3 x 200 mg per dag voor 7 dagen, of
2 x 400 mg per dag voor 5-7 dagen of
2000 mg als enkele dosis

Kinderen < 10 jaar: 15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 giften voor
7 dagen, of 40 mg/kg lichaamsgewicht als enkele dosis.
Maximaal 2000 mg per dosis.

Gardnerella vaginalis:

Het is van belang dat de vrouwelijke geslachtspartner van de patiënt gelijktijdig wordt mee behandeld.

Volwassenen: 1000 mg per dag, in 2 giften, voor 7 dagen
Adolescenten: 2x 400 mg per dag voor 5-7 dagen, of 2000 mg als
enkele dosis.

Giardiasis:

Volwassenen en kinderen \geq 10 jaar: 3x 400 mg per dag voor 5 dagen, of
2x 500 mg per dag voor 7-10 dagen, of
2000 mg één keer per dag voor 3 dagen.

Kinderen < 10 jaar: 1-3 jaar: 500 mg één keer per dag voor 3 dagen
3-7 jaar: 600 tot 800 mg één keer per dag voor 3 dagen
7-10 jaar: 1000 mg één keer per dag voor 3 dagen

Alternatief, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht:


15-40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 giften.

Amoebiasis:

Volwassenen en kinderen \geq 10 jaar: 400 tot 800 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen

Kinderen < 10 jaar: 1-3 jaar: 100 tot 200 mg 3 keer per dag voor 5-10 dagen
3-7 jaar: 100 tot 200 mg 4 keer per dag voor 5-10 dagen
7-10 jaar: 200 tot 400 mg 3 keer per dag voor 5-10
dagen

Alternatief kan de dosis uitgedrukt worden per lichaamsgewicht

| | |
|---|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 3 van 14 |

35-50 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 giften voor 5-10 dagen; maximaal 2400 mg per dag.

Anaërobe infecties:

- Volwassenen en kinderen \geq 12 jaar: 3 x 750 mg per dag of
3-4 x 500 mg per dag voor 7 dagen of langer, zo nodig
(zie rubriek 4.1).
- Kinderen \geq 8 weken tot 12 jaar: De gebruikelijke dosis is 20-30 mg/kg lichaamsgewicht
per dag, gegeven als één enkele dosis of als 7,5 mg/kg
lichaamsgewicht elke 8 uur. De dosis kan worden
verhoogd tot 40 mg/kg lichaamsgewicht, per dag
afhankelijk van de ernst van de infectie. De duur van de
behandeling is gewoonlijk 7 dagen.
- Kinderen < 8 weken: De gebruikelijke dosis is 15 mg/kg lichaamsgewicht per
dag, gegeven als één enkele dosis of als 7,5 mg/kg
lichaamsgewicht elke 12 uur.

In neonaten geboren bij een zwangerschapsduur < 40 weken kan accumulatie van metronidazol optreden tijdens de eerste levensweek. Daarom moet bij voorkeur na enkele dagen behandeling de serumconcentratie metronidazol worden gecontroleerd.

Gynaecologische ingrepen:

Volwassenen: 1000 mg als éénmalige gift, gevolgd door 3 x daags 500 mg tot preoperatief vasten. Na operatie zo nodig nog 24 uur een orale medicatie van 3 x 500 mg.

Preventie van postoperatieve infecties veroorzaakt door anaërobe micro-organismen (colonchirurgie):

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


- Volwassenen en kinderen \geq 12 jaar: 1000 mg als éénmalige gift, gevolgd door 3 maal daags
500 mg gedurende 24 uur voor preoperatief vasten.
- Kinderen < 12 jaar: 20-30 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele
dosis, 2-3 uur voor de ingreep.
- Neonaten geboren bij een 10 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven als één enkele
zwangerschapsduur < 40 weken: dosis, 2-3 uur voor de ingreep

Kinderen: Preoperatieve medicatie:

| Leeftijd | Metronidazol oraal (3 maal daags gedurende 2 dagen) | Neomycine oraal (4 maal daags gedurende 3 dagen) |
|-------------------|--|---|
| 5 - 12 jaar | 100 mg | 500 mg |
| 1 - 5 jaar | 5 mg/kg lichaamsgewicht | 250 mg |
| Jonger dan 1 jaar | 5 mg/kg lichaamsgewicht | 125 mg |

Dosering bij angina van Plaut-Vincent:

Dosering als bij infecties met anaërobe bacteriën.

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 4 van 14 |

Uitbraak van *Helicobacter pylori* in kinderen:

Als onderdeel van een combinatie behandeling, 20 mg/kg per dag met een maximum van 500 mg in 2 giften voor 7-14 dagen.

Officiële richtlijnen moeten in acht worden genomen voordat de behandeling wordt gestart.

Informatie over speciale patiëntengroepen:

Dosering bij hemodialyse:

De eliminatiehalfwaardetijd van metronidazol is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom 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 de hemodialyse weer toegediend te 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 rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gestoord bloedbeeld
- Neurologische aandoeningen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Regelmatige klinische en laboratoriumgestuurde controle (waaronder een volledige bloedtelling) worden aangeraden in geval van langdurige behandeling of hoge doses, in geval van eerder voorgevallen bloeddyscrasie, in geval van ernstige infectie en bij ernstige leverinsufficiëntie.
- Epilepsieaanvallen, myoclonus en perifere neuropathie, waarbij de laatstgenoemde voornamelijk wordt gekenmerkt door gevoelloosheid of paresthesie van een arm of been, zijn gemeld bij patiënten die met metronidazol zijn behandeld. Als neurologische afwijkingen (bijvoorbeeld vertigo) optreden, moet de baten/risicoverhouding van voortzetting van de behandeling onmiddellijk worden geëvalueerd (zie rubriek 4.8).
- Er mogen geen alcoholhoudende dranken gebruikt worden tijdens en gedurende ten minste 48 uur na beëindiging van de behandeling, vanwege de mogelijkheid van een disulfiram-achtige reactie (zie ook rubriek 4.5 en 4.8).
- Het verdient aanbeveling een behandelingsduur van 10 dagen niet te overschrijden in verband met potentiële mutagene en karyotoxische eigenschappen, zoals geconstateerd bij sommige micro-organismen.
- Kruisovergevoeligheid met andere imidazoolverbindingen kan optreden.

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 5 van 14 |

- Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol in patiënten met een hepatische encephalopathie. Symptomen van hepatische encephalopathie kunnen versterkt worden. Daarom dient bij deze patiënten de metronidazol dosering aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- Het risico bestaat dat na eliminatie van een Trichomonas vaginitis een gonococce infectie persisteert.
- Bij anaërobe infecties veroorzaakt door Clostridia dient de behandeling steeds te worden gecombineerd met penicilline (zie rubriek 4.1).
- Gevallen van ernstige bulleuze huidreacties, zoals Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosus (AGEP), zijn gemeld met metronidazol (zie rubriek 4.8). Indien symptomen van SJS, TEN of AGEP aanwezig zijn, moet de behandeling met metronidazol direct worden stopgezet.
- Verstoring van laboratoriumresultaten: metronidazol kan bij bepaalde bloedonderzoeken de resultaten verstoren (aminotransferase [ALT], aspartaataminotransferase [AST], lactaatdehydrogenase [LDH], triglyceriden, glucose), wat kan leiden tot een vals-negatief of een afwijkend laag resultaat. Deze onderzoeksresultaten zijn gebaseerd op een afname van ultraviolet-absorptie, dat optreedt wanneer nicotinamide-adenine-dinucleotide hydride (NADH) wordt geoxideerd tot nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD). De verstoring wordt veroorzaakt door een overeenkomstigheid in de absorptiepieken tussen NADH (340 nm) en metronidazol (322 nm) bij pH 7.

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 moet metronidazol niet worden gebruikt, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan het risico en als 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 4.8).

Metronidazol Aurobindo bevat natrium


Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Metronidazol Aurobindo bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- 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.

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 6 van 14 |

- Cimetidine kan het metabolisme van metronidazol verminderen waardoor een versterking van de dosis gerelateerde bijwerkingen door metronidazol kan optreden.
- Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig metronidazol en disulfiram gebruikten (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).
- Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en metronidazol kan de bloedspiegel van ciclosporine toenemen. Indien gelijktijdig gebruik nodig is dienen de serumspiegels van ciclosporine en creatinine zorgvuldig gevolgd te worden.
- Metronidazol vermindert de klaring van 5-fluorouracil wat resulteert in een toename van de toxiciteit van 5-fluorouracil.
- Plasmaspiegels van busulfan kunnen worden verhoogd door metronidazol, wat kan leiden tot ernstige busulfan toxiciteit.
- De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt.
- Metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen wat kan leiden tot nefrotoxische reacties.
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. QT-verlenging is gemeld, met name indien metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die de potentie hebben het QT-interval te verlengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Beschikbare dierexperimentele gegevens duiden niet op een effect van metronidazol op de vruchtbaarheid bij de mens.

Zwangerschap

Gegevens over een groot aantal zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten van metronidazol op de foetus/embryo. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond. Metronidazol kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap op strikte indicatie.

Borstvoeding


Metronidazol gaat over in de moedermelk, waarbij de hoogste concentratie bereik wordt na 2-4 uur na eenmalige toediening. Bij therapeutische doseringen zijn geen nadelige effecten op de zuigeling te verwachten.

Metronidazol kan eenmalig gebruikt worden tijdens borstvoeding. Voor langdurig gebruik van metronidazol moeten de voordelen van borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

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 bijvoorbeeld duizeligheid, vertigo of voorbijgaande visusstoornissen dient rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 7 van 14 |

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequentie voorkomen: 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- agranulocytosis
- neutropenie
- thrombocytopenie
- voorbijgaande leukopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:

- anafylaxie.

Niet bekend:

- angio-oedeem.

Psychische stoornissen (zie ook rubriek 4.5)

Zeer zelden:

- psychotische stoornissen.

Niet bekend:

- hallucinaties
- verwardheid
- zwaarmoedige stemming.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- meldingen van encephalopathie (bijvoorbeeld verwardheid) en subacuut cerebellair syndroom (bijvoorbeeld ataxie, dysartrie, gestoorde voortbeweging, nystagmus en tremor), welke kunnen herstellen na het staken van de behandeling.

Niet bekend:


- hoofdpijn
- slaperigheid
- duizeligheid
- coördinatiestoornissen
- aseptische meningitis
- perifere neuropathie*, convulsies*
- vertigo.

* tijdens intensieve en/of langduriger behandeling. In de meeste gevallen was de neuropathie reversibel na staken van de behandeling of verlaging van de dosis.

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- voorbijgaande visusstoornissen, zoals diplopia, myopia, wazig zien, verminderd scherpzien, veranderingen in het zien van kleuren.

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 8 van 14 |

- opticus neuropathie/neuritis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend:

- gehoor beschadigd/verlies van het gehoor (inclusief sensineuraal gehoorverlies)
- tinnitus.

Hartaandoeningen

Niet bekend:

- QT-verlenging is gemeld, met name indien metronidazol werd toegediend met geneesmiddelen die de potentie hebben het QT-interval te verlengen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- pseudomembraneuze colitis.

Niet bekend:

- gastro-intestinale klachten, zoals epigastrische pijn, misselijkheid, braken, diarree
- stomatitis, beslagen tong, tongverkleuring¹
- smaakstoornissen, zoals een onaangename metaalsmaak
- anorexia
- enkele gevallen van reversibele pancreatitis zijn bekend.
¹ mogelijk als gevolg van een candida-infectie.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- leverenzym verhoogd (AST, ALT, alkalisch fosfatase)
- leverletsel (cholestatisch, gemengd of hepatocellulair), soms met geelzucht.

Niet bekend:

- leverfalen*
- Bij patiënten met het syndroom van Cockayne zijn er gevallen gemeld van ernstige irreversibele hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met een fatale uitkomst met een zeer snel intredend effect na instelling van systemisch gebruik van metronidazol (zie rubriek 4.4).

*gevallen van leverfalen, waarbij levertransplantatie noodzakelijk was, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met metronidazol in combinatie met een ander antibioticum.

Huid- en onderhuidaandoeningen:


Niet bekend:

- rash, pruritus, overmatig blozen, urticaria
- acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosus
- fixed-drug eruption
- Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- myalgie

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 9 van 14 |

- artralgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- donkerverkleuring van de urine (door de metabolieten).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:

- koorts.

De frequentie, aard en ernst van bijwerkingen zijn bij kinderen hetzelfde als 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering tot 15 gram metronidazol is gemeld. Symptomen van overdosering zijn 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

Farmacotherapeutische categorie: metronidazol is een antibioticum dat hoort bij de nitroimidazol categorie.


ATC code: J01XD01 (ook wel G01AF01 en P01AB01)

Werkingsmechanisme

Metronidazol is een nitroimidazol derivaat. Metronidazol heeft zelf geen antimicrobiële werking. Het vormt een stabiel en doordringbaar startmateriaal, waarvanuit onder anaërobe omstandigheden nitrosoradicalen worden gevormd. Deze radicalen, die aan het DNA binden, worden gevormd door het microbiële pyruvaat-ferredoxine-oxidoreductase door middel van oxidatie van ferredoxine en flavodoxine. Nitroso-radicalen vormen adducten met basenparen in het DNA hetgeen leidt tot breuken in het DNA en uiteindelijk apoptose.

Resistentiemechanismen

De resistentiemechanismen tegen metronidazol in anaërobe bacteriën zijn slechts gedeeltelijk opgehelderd:

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 10 van 14 |

Metronidazol-resistente *Bacteroides* stammen bezitten resistente genen die coderen voor nitroimidazol reductasen. Deze zetten nitroimidazolen om tot aminoimidazolen en verminderen zo de vorming van de nitroso-radicalen die verantwoordelijk zijn voor de antibacteriële werking.

Metronidazol resistentie in *Helicobacter pylori* wordt veroorzaakt door mutaties in één gen, dat codeert voor NADPH nitroreductase. Deze mutaties veroorzaken een uitwisseling van aminozuren met functieverlies van het enzym als gevolg. De activatiestap van metronidazol tot het reactieve nitrosoradicaal wordt zo weggelaten. Tussen metronidazol en de andere derivaten van nitroimidazol bestaat volledige kruisreactiviteit (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Breekpunten

Het testen van metronidazol is uitgevoerd met de gebruikelijke verdunningsreeksen. De volgende MIC waarden zijn bepaald voor gevoelige en resistente pathogenen:

Breekpunten volgens EUCAST:

| Pathogeen | Gevoelig | Resistent |
|--|------------|-----------|
| Gram-positieve of Gram-negatieve anaëroben | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Helicobacter pylori</i> | ≤ 4 mg/l > | 4 mg/l |


Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van resistentie kan verschillen per regio en per tijdstip voor geselecteerde species. Wanneer ernstige infecties moeten worden behandeld is lokale informatie over resistentie dan ook wenselijk. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is, dat de effectiviteit van de werkzame stof twijfelachtig is, dient indien nodig het advies van een expert te worden ingewonnen.

Vooraf in gevallen van ernstige infectie of niet-succesvolle therapie, moet een microbiologische diagnose worden gesteld, waarbij de ziekteverwekker en zijn gevoeligheid voor metronidazol dienen te worden achterhaald.

Gevoeligheidstabel:

| Gewoonlijk gevoelige species |
|---|
| <i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i> |
| <i>Anaërobe micro-organismen</i> |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Clostridium difficile</i> |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <i>Peptococcus spp.</i> |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> |
| <i>Porphyromonas spp.</i> |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Veillonella spp.</i> |
| <i>Andere micro-organismen</i> |

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 11 van 14 |

| |
|---|
| <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> |
| Species voor welke verworven resistentie een probleem kan vormen |
| <i>Helicobacter pylori</i> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> |
| Intrinsiek resistente speciës |
| Alle obligate aërobe bacteriën <i>Gram-positieve micro-organismen</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Gram-negatieve micro-organismen</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus</i> spp. |

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt metronidazol volledig geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid >90%).

Maximale plasmaconcentraties worden waargenomen 1-3 uur na inname, met gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 4.6-6.5 µg/ml, 11.5-13 µg/ml, en 30-45 µg/ml na toediening van 250, 500 en 2000 mg metronidazol.

Gelijktijdige inname met voedsel beïnvloedt de biobeschikbaarheid niet.

Distributie

Met ultrafiltratie werd geen eiwitbinding aangetoond. Het wordt bijna volledig verdeeld over het lichaam. De gevonden concentraties in o.a. het speeksel, cerebrospinaalvocht, gal en borstmelk waren gelijk aan de plasmaconcentraties.


Metronidazol passeert de placenta.

Het distributievolume is ongeveer 1 l/kg.

Biotransformatie

Metronidazol wordt voornamelijk door de lever afgebroken door middel van hydroxylering, oxidatie en glucuronidering. Het is een substraat voor CYP3A4 en 2C9. De voornaamste metabolieten die worden gevormd zijn de hydroxymetabooliet met een activiteit van 30 – 65% en de azijnzuurmetabooliet met een activiteit van ongeveer 5%.

Eliminatie

| | |
|--|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 12 van 14 |

Orale vormen: Metronidazol en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de urine (60-80% van de dosis, 20% als onveranderde stof) en 24% in de ontlasting. De totale klaring bedraagt 1.3 ± 0.3 ml/min/kg en de renale klaring bedraagt 10,2 ml/min. De plasma eliminatie halfwaardetijd van metronidazol is ongeveer 8 uur en van de 2-hydroxy metaboliet ongeveer 10 uur.

Speciale patiëntengroepen

De plasma eliminatie-halfwaardetijd van metronidazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie, maar kan verlengd zijn voor de 2-hydroxymetaboliet en de azijnzuurmetaboliet. Tijdens hemodialyse wordt metronidazol geklaard en de halfwaardetijd verkort tot circa 2,5 uur. Peritoneaal dialyse heeft geen invloed op de eliminatie van metronidazol of zijn metabolieten.

Het metabolisme van metronidazol in patiënten met een verminderde leverfunctie is verminderd, resulterend in een toename van de eliminatie halfwaardetijd en een toegenomen blootstelling. In patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kan de klaring circa 65% afnemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Metronidazol is carcinogeen gebleken bij muizen en ratten na chronische orale toediening. Vergelijkbaar onderzoek bij hamsters gaf echter negatieve resultaten. Epidemiologisch onderzoek heeft geen bewijs geleverd voor een verhoogd carcinogeen risico bij de mens. Metronidazol is mutageen gebleken bij bacteriën *in vitro*. Onderzoek uitgevoerd *in vitro* in zoogdiercellen en *in vivo* bij knaagdieren en mensen leverde geen afdoend bewijs voor een mutageen effect van metronidazol, aangezien sommige studies mutagene effecten rapporteerden en andere studies negatief waren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


6.1 Lijst van hulpstoffen

croscarmellosematrium
lactosemonohydraat
povidon
magnesiumstearaat
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
hydroxypropylmethylcellulose
titaniumdioxide (E171)
macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend

6.3 Houdbaarheid

| | |
|---|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 13 van 14 |

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Op grond van de houdbaarheidsstudies is geen speciale bewaartemperatuur noodzakelijk. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al stripverpakking: 20 of 30 stuks
 HDPE tabletflacons met een HDPE/LDPE of HDPE dop: 100 stuks.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
 Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
 Baarnsche Dijk 1
 3741 LN Baarn

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


Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074
 Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 08652

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
 Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten, RVG 07074: 27 juli 1976.
 Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten, RVG 08652: 12 januari 1981.

Datum van laatste verlenging:
 Metronidazol Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten, RVG 07074: 27 juli 2016.
 Metronidazol Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten, RVG 08652: 12 januari 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

| | |
|---|---|
| Metronidazol Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 07074 en 08652 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken | Rev.nr. 2405 Pag. 14 van 14 |

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8 en 5.3
1 november 2024