Fresenius Kabi

Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Metronidazol.
1 Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 500 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Infusionslösung enthält 0,135 mmol (3,10 mg) Natrium.
100 ml Infusionslösung enthalten 13,5 mmol (310 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare Lösung
Die Lösung ist isoosmotisch mit einem pH-Wert von 4,8 bis 5,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metronidazol ist zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern angezeigt, die durch Metronidazol-empfindliche bakterielle Krankheitserreger verursacht werden und bei denen eine intravenöse Behandlung erforderlich ist.

Metronidazol Fresenius wurde erfolgreich eingesetzt bei
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes, nach operativen Eingriffen am Kolon, bei Peritonitis, bei eitrigen Erkrankungen des Beckenraumes (Abszesse, Phlegmonen),
- Infektionen des weiblichen Genitaltraktes (z. B. nach Hysterektomie und anderen gynäkologischen Eingriffen),
- Kindbettfieber.

Metronidazol Fresenius findet ferner Anwendung bei
- Sepsis, insbesondere wenn sie vom Magen-Darm-Trakt oder vom weiblichen Genitaltrakt ausgeht,
- nekrotisierender Lungenentzündung,
- Gehirnabszessen,
- Knochenmarksentzündungen,
- Endokarditis.

Metronidazol Fresenius ist angezeigt besonders
- bei schweren Infektionen mit Anaerobiern,
- zur vorbeugenden Anwendung bei operativen Eingriffen besonders dann, wenn schon Infektionen wie eine Peritonitis oder eitrige Entzündungen unterhalb des Zwerchfells (subphrenische Abszesse) oder im Becken (Abszesse) bekannt sind oder vermutet werden,
- zur vorbeugenden Anwendung bei operativen Eingriffen, bei denen eine Kontamination mit Anaerobiern zu erwarten ist, z. B. aus dem Magen-Darm-Trakt, dem weiblichen Genitaltrakt oder dem Mund-Rachenraum.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol Fresenius zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Metronidazol richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten sowie nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Infektionen mit anaeroben Erregern

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
Für einen Patienten mit ca. 70 kg Körpergewicht: 1 × täglich 1500 mg Metronidazol (entsprechend 300 ml Infusionslösung) über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten oder 3 × täglich 500 mg Metronidazol (entsprechend 3 × 100 ml Infusionslösung) als langsame intravenöse Infusion von 5 ml (entsprechend 25 mg Metronidazol) pro Minute, entsprechend 22,5 mg Metronidazol/kg Körpergewicht/Tag.

Kinder > 8 Wochen bis 12 Jahre
Die übliche Tagesdosis beträgt 20–30 mg/kg Körpergewicht/Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden. Die Tagesdosis kann auf 40 mg/kg Körpergewicht erhöht werden, abhängig vom Schweregrad der Infektion. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Kinder < 8 Wochen
15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder aufgeteilt auf Einzelgaben zu 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 40 Wochen kann eine Akkumulation von Metronidazol während der ersten Lebenswoche auftreten, weshalb die Konzentration von Metronidazol im Serum vorzugsweise nach den ersten Tagen der Therapie überwacht werden soll.

Behandlung vor oder nach Operationen

Erwachsene und Jugendliche
Bis spätestens ca. 1 Stunde vor Operationsbeginn empfiehlt sich eine langsame intravenöse Infusion (5 ml/Minute) von 100 ml Metronidazol Fresenius, entsprechend 500 mg Metronidazol und nach 8 und 16 Stunden jeweils weitere 500 mg.

Kinder < 12 Jahren
Kindern < 12 Jahren werden einmalig 20–30 mg/kg Körpergewicht ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff gegeben.
Neugeborene mit einem Gestationsalter < 40 Wochen: 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis vor der Operation.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Metronidazol wird bei verschieden starker Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz) vermehrt über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich (s. Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Wegen der stark verzögerten Elimination von Metronidazol bei schwerer Leberinsuffizienz ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten mit regelmäßigen Blutspiegelkontrollen erforderlich. Die Tagesdosis von Metronidazol Fresenius sollte auf ein Drittel reduziert werden und kann einmal täglich verabreicht werden (s. Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Vorsicht ist geboten bei der Anwendung bei älteren Patienten vor allem bei hohen Dosen, obwohl nur begrenzte Informationen zur Anpassung der Dosis verfügbar sind.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Metronidazol Fresenius sollte als langsame intravenöse Infusion von 5 ml pro Minute (maximal 100 ml innerhalb von 20 Minuten) gegeben werden.
Die gleichzeitige intravenöse Gabe geeigneter Antibiotika, die getrennt zugeführt werden müssen, ist möglich.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Metronidazol Fresenius sollte 10 Tage nicht überschreiten. Dieser Zeitraum darf nur in Einzelfällen und bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Der Arzt kann abhängig vom klinischen und bakteriologischen Behandlungserfolg die Anwendung verlängern, beispielsweise zur Sanierung von Infektionsherden, die nicht drainiert werden können oder die durch endogene Rekontamination mit anaeroben Erregern aus dem Darm, dem Mund-Rachenraum oder dem Genitaltrakt verursacht werden. Die Behandlung sollte jedoch nur selten wiederholt werden. Die Begrenzung der Anwendungsdauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Metronidazol Fresenius darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Metronidazol oder andere Nitroimidazol-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metronidazol Fresenius hat keine direkte Wirkung auf aerobe oder fakultative anaerobe Bakterien.

Eine regelmäßige klinische Überwachung und Laborkontrolle sind bei einer Behandlung mit Metronidazol Fresenius, die länger als 10 Tage dauert, erforderlich.

Es besteht die Möglichkeit, dass im Anschluss an die Eliminierung von *Trichomonas vaginalis* eine durch Gonokokken verursachte Infektion bestehen bleibt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol bleibt auch bei Niereninsuffizienz unverändert. Daher ist eine Dosisreduktion von Metronidazol nicht erforderlich. Bei diesen Patienten kann es jedoch zur Akkumulation von Metronidazol-Metaboliten kommen. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Patienten unter Hämodialyse können Metronidazol und dessen Metabolite während einer 8-stündigen Dialyse vollständig entfernt werden. Daher sollte Metronidazol

sofort nach der Hämodialyse wieder verabreicht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich einer intermittierenden Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse unterziehen müssen, ist keine Dosisanpassung von Metronidazol Fresenius erforderlich.

Metronidazol wird hauptsächlich in der Leber durch Oxidation verstoffwechselt. Bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz kann eine substanzielle Beeinträchtigung der Clearance von Metronidazol auftreten. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie kann es zu einer starken Akkumulation von Metronidazol kommen, und die hohen Plasmakonzentrationen von Metronidazol können zur Symptomatik der Enzephalopathie beitragen. Daher sollte Metronidazol Fresenius Patienten mit einer beeinträchtigten Leberfunktion mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei schweren Leberschäden und Störung der Blutbildung, beispielsweise Granulozytopenie, sollte Metronidazol Fresenius nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

Fälle mit schwerer Hepatotoxizität/akutem Leberversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang und einem sehr schnellen Einsetzen nach der Behandlungseinleitung bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden bei Arzneimitteln beobachtet, die Metronidazol für die systemische Anwendung enthalten. Bei dieser Population sollte Metronidazol daher nicht verwendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und falls keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Vor dem Therapiebeginn sowie während und im Anschluss an die Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden, bis sich die Leberfunktion wieder im normalen Bereich befindet bzw. bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Falls die Leberwerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten mit dem Cockayne-Syndrom sollten angewiesen werden, Symptome für eine potenzielle Leberschädigung unverzüglich ihrem Arzt zu melden und die Anwendung von Metronidazol zu beenden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Metronidazol können gelegentlich Leukopenie, Granulozytopenie und in sehr seltenen Fällen Agranulozytose und Thrombozytose auftreten. Daher sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes im Fall einer längeren Behandlung mit Metronidazol erforderlich.

Metronidazol Fresenius sollte Patienten mit akuten oder schweren chronischen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt. Es gibt Einzelfallberichte über das Auftreten von Krampfanfällen und peripherer Neuropathie während der Behandlung mit Metronidazol, die sich hauptsächlich in Form von Taubheit und Parästhesien der Extremitäten äußern. In sehr seltenen Fällen, insbesondere bei Langzeitbehandlung mit Metronidazol in hohen Dosen, konnten im MRT strukturelle zerebrale Läsionen mit den entsprechenden Symptomen (siehe Abschnitt 4.8) gesehen werden; eine Beendigung der Metronidazol-Behandlung resultiert normalerweise in einer Linderung der Symptome und einem Verschwinden der strukturellen Läsionen. Falls Anzeichen neurologischer Störungen auftreten, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf eine Fortsetzung der Behandlung unverzüglich zu überprüfen.

Im Falle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) ist die Behandlung mit Metronidazol Fresenius unverzüglich abzubrechen und übliche Maßnahmen der Notfallbehandlung sind durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Schwere anhaltende Durchfälle, die während der Behandlung mit Metronidazol Fresenius oder in den nachfolgenden Wochen auftreten, können durch eine pseudomembranöse Enterokolitis verursacht sein (in den meisten Fällen durch *Clostridium difficile*), welche lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall muss die Behandlung mit Metronidazol Fresenius sofort beendet, und erforderliche Gegenmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält 13,5 mmol (310 mg) Natrium je 100 ml Infusionslösung. Dies entspricht 15,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter (kochsalzarmer) Diät zu berücksichtigen und in Fällen, in denen eine Flüssigkeitsrestriktion erforderlich ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cumarinderivate
Patienten, die mit Antikoagulantien vom Warfarin-Typ behandelt werden, müssen gegebenenfalls neu eingestellt werden, weil durch Metronidazol die Hemmung der Blutgerinnung verstärkt wird. Es besteht keine Wechselwirkung mit Heparin.

Alkohol
Alkoholkonsum ist während der Metronidazol-Therapie zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen auftreten können, wie z. B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (Disulfiram-ähnliche Wirkung).

Disulfiram
Die Gabe von Disulfiram und Metronidazol kann zu Psychosen und Verwirrtheitszuständen führen.

Lithium
Bei Gabe von lithiumhaltigen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde, und Anzeichen einer Lithiumtoxizität (Zittern, Krampfanfälle) als Folgeerscheinungen auftreten können. Es gibt Hinweise, dass eine Nierenschädigung möglicherweise eine Begleiterscheinung der Lithiumretention ist. Daher sollte vor der Verabreichung von Metronidazol die Lithiumgabe reduziert oder abgesetzt werden. Bei Patienten unter Lithium-Behandlung sollten bei Gabe von Metronidazol die Plasmakonzentrationen von Lithium, Kreatinin und Elektrolyten überwacht werden.

Barbiturate
Die gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten (Hexobarbital oder Phenobarbital) führt durch eine Abnahme der Eliminationshalbwertszeit auf etwa 3 Stunden zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Metronidazol.

Phenytoin
Metronidazol hemmt die Verstoffwechslung von gleichzeitig verabreichtem Phenytoin, wodurch die Plasmakonzentration von Phenytoin erhöht wird. Gleichzeitig vermindert Phenytoin die Wirksamkeit von Metronidazol.

Cimetidin
Arzneimittel mit Cimetidin können in Einzelfällen die Elimination von Metronidazol beeinträchtigen und dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

Fluorouracil
Metronidazol hemmt die Ausscheidung von 5-Fluorouracil und kann dadurch zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen.

Ciclosporin
Gleichzeitige Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol kann zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin führen. Daher sind häufige Kontrollen der Ciclosporin-Serumkonzentration und des Serum-Kreatinins erforderlich.

Busulfan
Der Plasmaspiegel von Busulfan kann durch Metronidazol erhöht werden, was zu schwerer Busulfan-Toxizität führen kann. Aufgrund des hohen toxischen Potentials und von Todesfällen, die mit erhöhten Plasmaspiegeln von Busulfan im Zusammenhang stehen, ist die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und Busulfan zu vermeiden.

Carbamazepin
Metronidazol hemmt die Verstoffwechslung von Carbamazepin und führt zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration.

Tacrolimus
Gleichzeitige Verabreichung mit Metronidazol führt zu einem Anstieg des Tacrolimus-Blutspiegels. Der Tacrolimus-Blutspiegel und die Nierenfunktion sind daher häufig zu kontrollieren, insbesondere zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Metronidazol bei Patienten, die auf ihre Tacrolimus-Medikation stabil eingestellt sind.

Amiodaron
Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron beobachtet. Regelmäßige EKG-Kontrollen werden empfohlen. Ambulante Patienten sind anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald sie Anzeichen für Torsade de pointes bemerken, wie Benommenheit, Palpitationen oder Synkopen.

Mycophenolatmofetil
Substanzen wie Antibiotika, die die gastrointestinale Flora verändern, können die orale Bioverfügbarkeit von Mycophenolsäureprodukten vermindern. Engmaschige klinische Überwachung und Laborkontrollen in Bezug auf eine Verminderung des immunsuppressiven Effekts der Mycophenolsäure werden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Antiinfektiva empfohlen.

Andere Antibiotika
Über mäßige gleichsinnige (synergistische) Reaktionen von Metronidazol mit Antibiotika wie Tetracyclin, Spiramycin, Clindamycin, Acylureido-Penicillinen und Rifampicin wurde berichtet. Nalidixinsäure und Metronidazol zeigen deutliche synergistische Effekte.
Von antagonistischen Wirkungen wurde nicht berichtet. In Tierstudien (ED_{50}) konnte kein Antagonismus von Metronidazol und Novobiocin, Cephalexin, Chloramphenicol, Rifampicin, Nalidixinsäure sowie Cotrimoxazol festgestellt werden.

Labortests
Metronidazol kann bei einigen Analysenmethoden störend auf die Bestimmung von klinisch-chemischen Parametern im Serum wirken, wie beispielsweise der GOT, was zu erniedrigten Werten führt.
Ohne gegenseitige Beeinflussung bleiben in Laboruntersuchungen (*in vitro*) die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol mit Ampicillin, Streptomycin, Gentamicin oder Fusidinsäure.
Untersuchungen auf AST, ALT, LDH, Triglyceride und Glucose zeigen bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt werden, fälschlicherweise niedrige Werte abhängig davon, welche Methode angewendet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Obwohl es bis heute keinen gesicherten Hinweis dafür gibt, dass Metronidazol zu einer Schädigung von Embryos oder Feten führt, sollte Metronidazol Fresenius im 1. Trimenon der Schwangerschaft nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft kann Metronidazol Fresenius nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit
Während der Stillzeit sollte entweder das Stillen unterbrochen oder das Arzneimittel abgesetzt werden.
Auch nach Behandlungsende sollte aufgrund der langen Halbwertszeit des Metronindazols für mindestens 2 – 3 weitere Tage nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Metronidazol kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Diese möglichen Auswirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe oder vorübergehende Sehstörungen sind bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol häufiger.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen treten eher bei hohen Dosierungen oder längerfristiger Behandlung auf. Wird eine kontinuierliche Therapie zur Linderung von chronischen Erkrankungen über einen längeren Zeitraum als empfohlen in Erwägung gezogen, sollte der mögliche therapeutische Nutzen gegen das Risiko einer peripheren Neuropathie abgewogen werden.
Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen sind Übelkeit, abnorme Geschmacksempfindungen und das Risiko der Entwicklung von Neuropathien während längerfristiger Anwendung. Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen sind bei Kindern und Erwachsenen gleich.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Selten: Candida-Superinfektionen im Genitalbereich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Leukopenie und Granulozytopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose und aplastische Anämie (in Einzelfällen)
Bei längerer Anwendung sind regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt.

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Angioödem und Arzneimittelfieber.
Sehr selten: Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.
Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Psychotische Störungen einschließlich Halluzinationen, Verwirrtheitszustände, Depression

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
Während hochdosierter und/oder länger dauernder Metronidazol-Therapie wurde von peripherer sensorischer Neuropathie (beispielsweise Taubheit, Schmerz, pelziges Gefühl und Kribbeln in den Extremitäten) und vorübergehenden epileptischen Anfällen berichtet. In den meisten Fällen verschwand die Neuropathie, nachdem die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde.
Sehr selten: Aseptische Meningitis, Enzephalopathie (beispielsweise Verwirrtheit, Fieber, Kopfschmerzen, Lähmung, Lichtempfindlichkeit, Bewegungsstörungen, Genickstarre) und subakutes zerebelläres Syndrom (beispielsweise Ataxie, Dysarthrie, Gangstörung, Nystagmus und Tremor), die normalerweise nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch verschwinden (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen, Doppeltsehen, Kurzsichtigkeit
Nicht bekannt: okulomotorische Krämpfe, optische Neuropathie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Glossitis, Stomatitis, bitteres Aufstoßen, metallischer Geschmack, Magendrücken, Zungenbelag
Sehr selten: schwere und anhaltende Durchfälle während oder nach der Therapie können durch pseudomembranöse Enterokolitis (in den meisten Fällen durch *Clostridium difficile*) verursacht werden und können lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Pankreatitis, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwindet

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum
Sehr selten: Cholestatische Hepatitis, Ikterus, der nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwindet

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: dunkler Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols)
Selten: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Phlebitis bis zu Thrombophlebitis
Selten: Schwächegefühl

Fälle mit schwerer irreversibler Hepatotoxizität/akutem Leberversagen, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, die sehr schnell nach Beginn der systemischen Anwendung von Metronidazol auftraten, wurden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Berücksichtigung der Dosierungsangaben und sachgerechter intravenöser Gabe von Metronidazol ist das Risiko einer Überdosierung ausgeschlossen. Falls notwen-

dig, kann Metronidazol durch Hämodialyse wirksam entfernt werden.
Im Fall von Nebenwirkungen sollte nach sofortiger Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden, ob die Therapie fortgesetzt werden kann. Wenn es erforderlich ist, sollte die Behandlung mit Metronidazol gestoppt werden. Die Behandlung könnte mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/Chemotherapeutikum fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Metronidazol ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Nitroimidazole.

ATC-Code
J01XD01

Wirkungsweise
Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam. Es stellt die stabile und penetrationsfähige Ausgangsverbindung dar, aus der unter anaeroben Bedingungen durch die mikrobielle Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase unter Oxidation von Ferredoxin und Flavodoxin Nitroso-Radikale gebildet werden, die an der DNS angreifen. Nitroso-Radikale bilden Addukte mit Basenpaaren in der DNS, wodurch es zu DNS-Strangbrüchen und nachfolgend zum Zelltod kommt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen
Die Resistenzmechanismen gegen Metronidazol bei anaeroben Bakterien sind erst teilweise aufgeklärt:
- Metronidazol-resistente *Bacteroides*-Stämme besitzen Resistenz-Determinanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.
- Die Metronidazol-Resistenz bei *Helicobacter pylori* beruht auf Mutationen in einem Gen, das für die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen bewirken einen Austausch von Aminosäuren und damit einen Funktionsverlust des Enzyms. Somit unterbleibt der Aktivierungsschritt vom Metronidazol zum reaktiven Nitroso-Radikal.

Es besteht zwischen Metronidazol und den anderen Nitroimidazolderivaten (Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol) vollständige Kreuzresistenz.

Grenzwerte
Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Metronidazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

Erreger	S	R
Clostridioides difficile 1)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Clostridium perfringens	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Helicobacter pylori	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Bacteroides spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Prevotella spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

1) Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der wildtypische Isolate von solchen mit verminderter Empfindlichkeit unterscheidet. Der Grenzwert findet Anwendung, wenn eine *C. difficile* Infektion mit oral applizierbarem Metronidazol behandelt werden soll. Es stehen keine klinischen Daten zur Verfügung, die belegen, dass zwischen der Höhe der MHK und dem klinischen Ergebnis ein Zusammenhang besteht.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Metronidazol in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Gardnerella vaginalis °
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Clostridioides difficile
Clostridium perfringens °Δ
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Porphyromonas spp. °
Prevotella spp. °
Veillonella spp. °
Andere Mikroorganismen
Entamoeba histolytica °
Giardia lamblia °
Trichomonas vaginalis °

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Helicobacter pylori [1]
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
Gram-negative Mikroorganismen
Enterobacterales
Haemophilus spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
[1] Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.
Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metronidazol Fresenius wird mittels intravenöser Infusion verabreicht. Daher beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %.

Metronidazol erreicht im Blutplasma mit der üblichen intravenösen Dosierung Wirkstoffkonzentrationen zwischen 10 µg/ml und 30 µg/ml. Diese Konzentrationen scheinen für die antimikrobielle Wirkung des Arzneimittels ausreichend zu sein.

Nach einer intravenösen Infusion von 600 mg Metronidazol über 20 Minuten wurde eine durchschnittliche Serumkonzentration von 35,2 µg/ml nach einer Stunde, 33,9 µg/ml nach 4 Stunden und 23,7 µg/ml nach 8 Stunden gemessen.

Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metabolite gebildet. Hauptmetabolite sind 1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol (der „Hydroxymetabolit“) und 2-Methyl-5-nitroimidazol-1-essigsäure (der „saure“ Metabolit).

Die Plasma-Proteinbindung von Metronidazol beträgt 10–20 %. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

Ca. 80 % der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen (ca. 6 %) werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Die akute Toxizität ist an Mäusen bei zwei Applikationsarten geprüft worden. Die LD_{50}-Werte betragen bei oraler Zufuhr 3800 mg/kg Körpergewicht, bei intraperi-

tonaler Zufuhr 3950 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Die Werte nach intravenöser Verabreichung betrugen für die LD_{50} zwischen 1200 mg/kg Körpergewicht und 1500 mg/kg Körpergewicht.

Chronische / subchronische Toxizität
In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Gabe von Metronidazol über 26 bis 80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei täglichen Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/kg Körpergewicht pro Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg Körpergewicht pro Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Als niedrigste toxische Dosis bei 8 Wochen langer, kontinuierlicher, oraler Zufuhr bei Menschen wurden 18 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Genotoxizität und Karzinogenität
Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass Metronidazol ein niedriges kanzerogenes Potential hat.

Wenn auch Verlaufsbeobachtungen beim Menschen keinen Beweis dafür erbracht haben, dass die Verabreichung von Metronidazol zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, bleibt doch das theoretische Risiko durch den Reduktionsmetaboliten, der durch die Bakterienflora gebildet wird und in sehr geringen Mengen im Urin nachweisbar ist.

Metronidazol zeigte in einer Reihe von Tests an Bakterien mit verschiedenen Aktivierungssystemen deutliche mutagene Wirkungen. Eine Anzahl weiterer *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ.

In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer Therapie mit Metronidazol erhöhte Quoten an Chromosomenmutationen gefunden.

Reproduktionstoxizitäts-Studien
Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

Metronidazol besitzt eine gute Gewebegängigkeit, so dass die Plazenta keine Schranke darstellt. Auch der Gehalt in der Muttermilch ist hoch (mehr als 50 % des Serumwertes).

Die Sicherheit einer Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für das erste Trimenon liegen widersprüchliche Berichte vor.

Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung oder Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 12 H_2O
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (100 ml) aus farblosem Glas (Typ II Glas) oder Polyethylen (KabiPac).

Die Glasdurchstechflaschen sind mit einem Verschluss aus Halobutyl-Gummi und Aluminiumkappen versehen.

Packungen mit 1, 5, 10 oder 12 Durchstechflaschen aus Glas zu je 100 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1, 5, 10, 12 oder 40 Durchstechflaschen aus Polyethylen zu je 100 ml Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Metronidazol Fresenius kann auch als intravenöse Infusion zusammen mit 0,9%iger Natriumchloridlösung, Glucose-Salz-Lösungen, 5%iger Glucoselösung, Kaliumchloridlösungen (20 mmol, 40 mmol) und Ringerlösung verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d.Höhe
E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

5710.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Januar 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. März 2001

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt