

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml enthalten 5 g Metronidazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.
pH-Wert: 4,5-6,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metronidazol wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern. Es wird angewendet bei Infektionen die durch Metronidazol-empfindliche bakterielle Krankheitserreger verursacht werden und bei denen eine intravenöse Behandlung erforderlich ist.

Metronidazol 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)
- bei Kindbettfieber

Metronidazol wird angewendet bei

- Sepsis, insbesondere wenn sie vom Magen-Darm-Trakt oder vom weiblichen Genitaltrakt ausgeht
- bei nekrotisierender Lungenentzündung
- Gehirnabszessen
- Knochenmarksentzündungen
- Endokarditis

Metronidazol wird insbesondere angewendet

- 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 (subphrenischer Abszess) 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 zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,2 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 40 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml; die mittlere Dosis beträgt 0,8 bis 1 g Metronidazol, entsprechend 160 bis 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml. Sie wird gewöhnlich auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt.

Kinder und Jugendliche

Kinder erhalten zur Therapie 20 bis 30 mg Metronidazol pro kg Körpermasse, entsprechend 4 bis 6 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml pro kg Körpermasse.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion

Die Therapie mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml sollte mit einer Initialdosis von 1,5 bis 2 g Metronidazol, entsprechend 300 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml, und einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g, entsprechend 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml, über 5 bis 7 Tagen erfolgen.

Wird Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml prophylaktisch eingesetzt, sollte die Anwendung auf eine einmalige Gabe von 0,5 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 100 ml bis maximal 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml, beschränkt bleiben.

Dauer der Anwendung

Hinweis

Die Behandlung darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden.

Die Begrenzung der Therapiedauer 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-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml darf bei Überempfindlichkeit gegenüber 5-Nitroimidazolen nur dann gegeben werden, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Präparate wirkungslos sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml darf nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- schweren Leberschäden
- Störungen der Blutbildung
- Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems (z. B. Anfallsanamnese)
- Schwangeren.

Nicht gleichzeitig mit Alkohol einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Eine regelmäßige klinische Überwachung und Laborkontrolle sind bei einer Behandlung mit Metronidazol, 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 Eliminations-Halbwertszeit 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 erforderlich.

Fälle mit schwerer Hepatoxizität/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 nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und nur dann verwendet werden, 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 Einnahme von Metronidazol zu beenden.

Metronidazol wird hauptsächlich in der Leber durch Oxidation verstoffwechselt. Bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz kann eine substantielle 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 Patienten mit einer beeinträchtigten Leberfunktion mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 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 MRI 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 unverzüglich abubrechen und übliche Maßnahmen der Notfallbehandlung sind durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Schwere anhaltende Durchfälle, die während der Behandlung mit Metronidazol 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 sofort beendet, und erforderliche Gegenmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

100 ml Infusionslösung enthalten 13,5 mmol (310 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät und in Fällen, in denen eine Flüssigkeitsrestriktion erforderlich ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulantien

Bei Patienten mit Antikoagulantientherapie (Warfarin) kann die Hemmung der Blutgerinnung bei gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol verstärkt werden. In diesen Fällen muss der Quickwert unter Umständen neu eingestellt und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und die Einnahme von *Alkohol* sollten vermieden werden, da es bei einzelnen Patienten zu einer *Disulfiram*-ähnlichen Wirkung (Schwindel und Erbrechen) kommen kann. Da zusammen mit Disulfiram ähnliche Symptome auftreten können, muss Disulfiram abgesetzt werden.

Disulfiram

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

Lithium

Bei Gabe von Lithium-haltigen 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

Die Plasmaspiegel von Busulfan können 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 Verstoffwechselung 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.

Arzneimittel zur Empfängnisverhütung

In Ausnahmefällen können einige Antibiotika die Wirksamkeit von Kontrazeptiva vermindern und zwar infolge einer Hemmung der bakteriellen Hydrolyse von Steroidkonjugaten und somit einer Verminderung der Wiederaufnahme der unkonjugierten Steroide im Darm. Dadurch fallen die Plasmaspiegel der wirksamen Steroide ab. Diese ungewöhnliche Wechselwirkung kann bei Frauen mit einer hohen Ausscheidung von Steroidkonjugaten in der Galle auftreten.

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 (ED50) 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, Triglyceriden und Glukose zeigen bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt werden, fälschlicherweise niedrige Werte abhängig davon, welche Methode angewandt wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Soweit möglich, sollte während der Schwangerschaft eine lokale Darreichungsform angewendet werden.

Stillzeit

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

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

Metronidazol kann Nebenwirkungen haben (z. B. Verwirrheitszustände, Schwindel, Halluzinationen, Krampfanfälle oder Sehstörungen), die das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird (die Patienten sollten dann diese Tätigkeiten nicht mehr ausführen). Dies gilt in verstärktem Maße 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
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 von Medikamenten ausgelöstes Fieber.

Sehr selten: Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Psychotische Störungen einschließlich Halluzinationen, Verwirrtheit, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit.

Während hochdosierter und/oder längerdauernder 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, Doppelsehen, Kurzsichtigkeit

Nicht bekannt: okulomotorische Krämpfe, Neuropathie des Nervus opticus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Glossitis, Stomatitis, bitteres Aufstoßen, Geschmacksstörungen, Gefühl von Magendrücken, belegte Zunge.

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: hepatische Funktionsstörung, 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.

Hinweise

Auftreten von dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols), metallischer Geschmack im Mund sind möglich und ohne Krankheitswert.

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

Zu Überdosierungen liegen keine Berichte oder Erfahrungen vor. Metronidazol ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika - Imidazol-Derivate, ATC-Code: J01XD01

Metronidazol gehört zur Stoffgruppe der Nitroimidazole.

Wirkmechanismus

In empfindlichen Protozoen und strikt anaerob wachsenden Bakterien wird es reduziert, wobei Acetamid und N-(2-Hydroxy-ethyl)-oxamid-säure gebildet werden. Durch Interaktionen mit der DNA kommt es zur Hemmung der Nucleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, was zum Absterben dieser Erreger führt. Es bestehen keine Parallelresistenzen zu anderen antibakteriellen Wirkstoffgruppen.

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

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

Erreger	sensibel	resistent
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

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 auf Grund 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: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> *#
<i>Fusobacterium</i> spp. *
<i>Peptoniphilus</i> spp. *
<i>Peptostreptococcus</i> spp. *
<i>Porphyromonas</i> spp. *
<i>Prevotella</i> spp. *
<i>Veillonella</i> spp. *
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> *
<i>Gardnerella vaginalis</i> *
<i>Giardia lamblia</i> *
<i>Trichomonas vaginalis</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
<i>Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.

<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negative Mikroorganismen
Enterobacteriaceae
<i>Haemophilus</i> spp

* Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

#Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metronidazol 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 wird 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 Proteinbindung liegt unter 20 %. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungsergebnisse am Tier

Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist an Mäusen bei zwei Applikationsarten geprüft worden. Die LD₅₀-Werte betragen bei oraler Zufuhr 3800 mg/kg Körpergewicht, bei intraperitonealer Zufuhr 3950 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Die Werte nach intravenöser Verabreichung betrugen für die LD₅₀ zwischen 1200 mg/kg Körpergewicht und 1500 mg/kg Körpergewicht.

Chronische / subchronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Gabe von Metronidazol von über 26 bis 80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei täglichen Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpermasse und Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf.

Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg Metronidazol/kg Körpermasse und 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/Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen kanzerogenen Stoff handelt, dessen kanzerogenes Potential schwach ausgeprägt ist.

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 deutlich 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.

Reproduktionstoxizität

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

Wasser für Injektionszwecke
Zitronensäure-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat-dodecahydrat
Natriumchlorid

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen mit einem Gummistopfen und Plastikkappe mit Schlaufe.
Packungsgrößen: 10 x 100 ml, 20 x 100 ml.

Flaschen aus Polypropylen mit Kunststoffkappe, Gummidichtung und einer Aufreißlasche
Packungsgrößen: 10 x 100 ml, 20 x 100 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 % Noridem 100 ml 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

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia
Zypern

Mitvertrieb

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2189.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.November.2009

10. STAND DER INFORMATION

13.06.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig