

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Metronidazol.

100 ml Lösung enthalten 500 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Infusionslösung enthält 0,13 mmol (3, mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Elektrolytgehalte in 100 ml:

Natrium 13 mmol

Chlorid 12,7 mmol

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche, wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete Behandlung und Vorbeugung von Infektionen, die durch Metronidazol-empfindliche Keime hervorgerufen werden. Metronidazol ist bei Erwachsenen und Kindern für die folgenden Indikationen angezeigt:

- Infektionen des zentralen Nervensystems (z.B. Gehirnabzess, Meningitis),
- Infektionen von Lunge und Pleura (z.B. nekrotisierende Lungenentzündung, Aspirationspneumonie, Lungenabzess)
- Endokarditis,
- Infektionen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Peritonitis, Leberabzess, Infektionen nach Kolo-Rektaloperationen, eitrige Erkrankungen des Bauch- und Beckenraumes),
- Gynäkologische Infektionen (z.B. Endometritis nach Hysterektomie, Kaiserschnitt, septischem Abort, Kindbettfieber)
- Infektionen im HNO- und Zahn-Kiefer-Bereich (z.B. Plaut-Vincent-Angina)
- Infektionen an Knochen und Gelenken (z.B. Osteomyelitis)
- Gasbrand
- Septikämie bei Thrombophlebitis

Bei Mischinfektionen mit aeroben und anaeroben Erregern müssen zur Bekämpfung aerober Infektionen geeignete Antibiotika zusätzlich zu Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA verabreicht werden.

Die vorbeugende Anwendung empfiehlt sich bei operativen Eingriffen, die mit dem Risiko einer Anaerobier-Infektion verbunden sind, vor allem im gynäkologischen Bereich oder bei Operationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Folgende Dosierungsrichtlinien können empfohlen werden:

Erwachsene und Jugendliche:

Behandlung anaerober Infektionen

Normalerweise wird eine Einzeldosis von 1500 mg (300 ml) am ersten Tag der Behandlung verabreicht, gefolgt von 1000 mg (200 ml) als Einzeldosis an den folgenden Tagen. Alternativ können 500 mg (100 ml) alle 8 Stunden verabreicht werden. Falls erforderlich, können zu Beginn der Behandlung 15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungserfolg. In den meisten Fällen ist eine Behandlung über 7 Tage ausreichend. Falls aus medizinischen Gründen erforderlich, kann die Behandlung über diesen Zeitraum hinaus fortgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Prophylaxe gegen durch anaerobe Bakterien verursachte postoperative Infektionen

Bis spätestens ca. 1 Stunde vor Operationsbeginn 500 mg, nach 8 und 16 Stunden jeweils weitere 500 mg.

Kinder und Jugendliche

Behandlung anaerober Infektionen

– Kinder > 8 Wochen bis 12 Jahre alt:

Die übliche Tagesdosis beträgt 20 – 30 mg pro kg Körpergewicht und Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Stunden. Die Tagesdosis kann, abhängig von der Schwere der Infektion, auf 40 mg pro kg Körpergewicht erhöht werden.

– Kinder < 8 Wochen alt:

15 mg pro kg Körpergewicht als Einzeldosis täglich oder aufgeteilt in 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.

– Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 40 Wochen

Eine Akkumulation von Metronidazol kann während der ersten Lebenswoche auftreten, deshalb sollten die Konzentrationen von Metronidazol im Serum vorzugsweise nach ein paar Tagen Therapie überwacht werden.

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 7 Tage.

Prophylaxe gegen durch anaerobe Bakterien verursachte postoperative Infektionen:

– Kinder < 12 Jahre:
20 – 30 mg/kg KG als Einzeldosis 1 – 2 Stunden vor der Operation

– Neugeborene mit einem Gestationsalter < 40 Wochen:
10 mg/kg KG als Einzeldosis vor der Operation

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.
Bei Patienten unter Hämodialyse sollte die herkömmliche Dosis Metronidazol an Dialysetagen nach der Hämodialyse eingeplant werden, um den Verlust von Metronidazol während des Verfahrens zu kompensieren.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Da bei schwerer Leberinsuffizienz die Serum-Halbwertszeit verlängert und die Plasmaclearance verzögert ist, benötigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA sollte langsam, d. h. maximal 100 ml in 20 Minuten, in der Regel jedoch 100 ml in 60 Minuten, intravenös infundiert werden. Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA kann auch in isotoner Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verabreicht werden.

Gleichzeitig verordnete Antibiotika müssen getrennt zugeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Metronidazol oder andere Nitroimidazol-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schweren Leberschäden und Störungen der Blutbildung (wie Granulozytopenie) sollte Metronidazol nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Wegen der Gefahr einer Verschlimmerung sollte Metronidazol auch bei Patienten mit aktiven oder schweren chronischen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Über das Auftreten von Krampfanfällen, Myoklonie und peripherer Neuropathie, die sich hauptsächlich in Form von Taubheit und Parästhesien der Extremitäten äußert, wurden bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, berichtet. Falls Anzeichen neurologischer Störungen auftreten, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf eine Fortsetzung der Behandlung unverzüglich zu überprüfen. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Im Falle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock: siehe auch Abschnitt 4.8) ist die Behandlung mit Metronidazol B. Braun 5 mg/ml unverzüglich

abzubrechen, und übliche Maßnahmen der Notfallbehandlung sind durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Schwere anhaltende Durchfälle, die während der Behandlung oder in den nachfolgenden Wochen auftreten, können durch pseudomembranöse Kolitis verursacht sein (in den meisten Fällen durch *Clostridium difficile*), siehe Abschnitt 4.8. Diese durch die antibiotische Therapie bedingte Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert unverzüglich eine geeignete Behandlung. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Die Behandlung mit Metronidazol B. Braun 5 mg/ml oder einem anderen nitroimidazolhaltigem Arzneimittel darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Dabei ist eine angemessene Überwachung des Patienten (klinische Überwachung und Laborkontrollen) erforderlich. Die Behandlung sollte nur in begründeten Einzelfällen wiederholt werden. Diese Beschränkungen sind erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

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. In dieser Population sollte Metronidazol nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und es ist keine alternative Behandlung verfügbar. 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Längerfristige Therapie kann zu Knochenmarksdepression und damit zur Störung der Blutbildung führen. Auswirkungen siehe Abschnitt 4.8. Daher ist das Blutbild während länger dauernder Therapie sorgfältig zu überwachen

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 13 mmol (oder 3 mg) Natrium pro 100 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/Kochsalzarmer) Diät.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Metronidazol stört die enzymatisch-spektrophotometrische Bestimmung von Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Lactatdehydrogenase (LDH), Triglyceriden und Glucose-Hexokinase, was zu verringerten Werten (ggf. bis auf null) führt.

Metronidazol zeigt eine starke Absorption im Bereich der Wellenlänge, bei der NADH bestimmt wird.

Dadurch können bei Anwendung von „continuous-flow“-Verfahren, die auf der Bestimmung der NADH-Abnahme am Endpunkt basieren, erhöhte Leberenzym-Konzentrationen maskiert sein.

Über ungewöhnlich niedrige Leberenzymwerte, einschließlich Nullwerte, wurde berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Amiodaron

Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron beobachtet. Es ist daher ratsam, im EKG das QT-Interval zu überwachen, wenn Amiodaron zusammen mit Metronidazol verabreicht wird. Ambulante Patienten sind anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald sie Anzeichen für Torsade de pointes bemerken wie Benommenheit, Palpitationen oder Synkopen..

Barbiturate

Phenobarbital kann den Abbau von Metronidazol in der Leber steigern. Die Plasma-Halbwertszeit von Metronidazol wird dadurch auf 3 Stunden verkürzt.

Busulfan

Gleichzeitig verabreichtes Metronidazol kann die Plasmakonzentration von Busulfan signifikant erhöhen. Der Mechanismus der Wechselwirkung wurde bisher nicht beschrieben. 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 kann die Verstoffwechslung von Carbamazepin hemmen und führt infolgedessen zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration.

Cimetidin

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

Arzneimittel zur Empfängnisverhütung

In einigen 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. Es liegen Fallberichte eines Versagens oraler Kontrazeptiva im Zusammenhang mit verschiedenen Antibiotika vor, z. B. Ampicillin, Amoxicillin, Tetrazykline sowie auch Metronidazol.

Cumarinderivate

Gleichzeitig verabreichtes Metronidazol hemmt den Abbau von Cumarinderivaten in der Leber und kann dadurch deren gerinnungshemmende Wirkung beträchtlich verstärken. Daher kann das Blutungsrisiko erhöht sein und eine Anpassung der Antikoagulanziendosis erforderlich werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol besteht das Risiko für einen Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin. Häufige Kontrollen der Ciclosporin-Serumkonzentration und des Serumkreatinins

Disulfiram

Die gleichzeitige Gabe von Disulfiram kann zu Verwirrheitszuständen bis hin zu psychotischen Zuständen führen. Eine Kombination beider Arzneimittel ist daher zu vermeiden.

Fluorouracil

Metronidazol hemmt die Metabolisierung von gleichzeitig verabreichtem Fluorouracil; die Plasmakonzentration von Fluorouracil wird dadurch erhöht.

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde.

Mycophenolatmofetil

Substanzen, die die gastrointestinale Flora verändern (z.B. Antibiotika), 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.

Phenytoin

Eine Wirkungsverminderung von Metronidazol tritt bei Gabe von Barbituraten (Hexobarbital oder Phenobarbital), Phenytoin und Silymarin/Silibinin ein.

Phenytoin

Metronidazol hemmt die Verstoffwechselung von gleichzeitig verabreichtem Phenytoin, wodurch die Plasmakonzentration von Phenytoin erhöht wird. Andererseits vermindert gleichzeitig verabreichtes Phenytoin die Wirksamkeit von Metronidazol.

Tacrolimus

Gleichzeitige Verabreichung mit Metronidazol kann zu einem Anstieg des Tacrolimus-Blutspiegels führen. Vermutet wird eine Hemmung der hepatischen Metabolisierung von Tacrolimus über CYP-450 3A4. Der Tacrolimus-Blutspiegel und die Nierenfunktion sind daher häufig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend anzupassen, insbesondere zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Metronidazol bei Patienten, die auf ihre Tacrolimus-Medikation stabil eingestellt sind.

Sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

Gleichzeitiger Alkoholkonsum ist zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeiten mit Schwindel und Erbrechen auftreten können (Disulfiram-ähnliche Wirkung).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Siehe Abschnitt 4.5 „Arzneimittel zur Empfängnisverhütung“

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Metronidazol bei Anwendung während der Schwangerschaft wurde bisher nicht hinreichend nachgewiesen. Insbesondere gibt es widersprüchliche Berichte zur Anwendung während der Frühschwangerschaft. In einigen Studien wurde eine erhöhte Missbildungsrate gesehen. In Tierversuchen zeigte Metronidazol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml sollte während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nur bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden, falls eine sicherere Alternative nicht verfügbar ist. Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Metronidazol B. Braun 5 mg/ml zur Behandlung anderer Infektionen ebenfalls nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Da Metronidazol in die Muttermilch übergeht, sollte bei einer Behandlung während der Stillzeit das Stillen unterbrochen werden. Auch nach Behandlungsende sollte aufgrund der langen Halbwertszeit des Metronidazols für mindestens 2 – 3 weitere Tage nicht gestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen nur einen möglichen negativen Einfluss von Metronidazol auf das männliche Fortpflanzungssystem, wenn hohe Dosen, die weit über der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, verabreicht wurden.

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

Metronidazol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt noch in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten hauptsächlich bei hohen Dosierungen oder längerfristiger Behandlung auf. Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, abnorme Geschmacksempfindungen und das Risiko der Entwicklung von Neuropathien während längerfristiger Anwendung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
selten	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als einer von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Superinfektionen mit Candida (z. B. genitale Infektionen)

Selten: Pseudomembranöse Kolitis, die während oder nach der Therapie auftreten kann und sich als schwerer persistierender Durchfall manifestiert. Einzelheiten zur Notfallbehandlung finden Sie in Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Während der Therapie kann es zu einer Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen kommen (Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und Thrombozytopenie). Siehe Abschnitt 4.4.

Nicht bekannt: Leukopenie, aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Schwere Hautreaktionen, siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ weiter unten.

Diese schweren Reaktionen erfordern eine sofortige therapeutische Intervention (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B.

Hautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ weiter unten), Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Anorexia

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Störungen, einschließlich Verwirrheitszustände, Halluzinationen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Fieber, Benommenheit, Schwindel, Störungen von Sicht und Bewegung, Schwindel, Ataxie, Dysarthrie, Krämpfe.

Nicht bekannt: Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Myoklonie, Krampfanfälle, periphere Neuropathie, die sich als Missempfindungen, Schmerzen, pelziges Gefühl und Kribbeln in den Extremitäten manifestiert. Aseptische Meningitis

Wenn Krampfanfälle oder Anzeichen einer peripheren Neuropathie oder Enzephalopathie auftreten, sollte der behandelnde Arzt sofort informiert werden. Siehe Abschnitt 4.4.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen, z. B. □ Doppeltsehen, Kurzsichtigkeit.

Nicht bekannt: Blickkrampf, Optikusneuropathie/Neuritis

Herzerkrankungen

Selten: EKG-Veränderungen wie eine Abflachung der T-Welle.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Glossitis und Stomatitis, Aufstoßen mit bitterer Geschmacksempfindung, metallischer Geschmack, Magendrücken, metallischer Geschmack, belegte Zunge.

Dysphagie (verursacht durch zentralnervöse Wirkungen von Metronidazol).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnorme Werte von Leberenzymen und Bilirubin Hepatitis, Gelbsucht, Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Allergische Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria Stevens-Johnson Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse

Die beiden letztgenannten Reaktionen fordern eine sofortige therapeutische Intervention (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Auftreten von dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis) nach intravenöser Anwendung, Schwächegefühl, Fieber

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind die gleichen wie nbei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Als Zeichen und Symptome können die in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen auftreten.

Behandlung

Eine spezifische Behandlung massiver Überdosierungen oder ein spezifisches Gegenmittel sind nicht bekannt.

Falls nötig, kann Metronidazol durch Hämodialyse wirksam eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsweise

Metronidazol selbst ist unwirksam. Es ist eine stabile Verbindung, die fähig ist, in Mikroorganismen einzudringen. Unter anaeroben Bedingungen werden Nitrosoradikale, die auf die DNA wirken, aus Metronidazol durch die mikrobielle Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase gebildet, wobei eine Oxidation von Ferredoxin und Flavodoxin stattfindet. Nitrosoradikale bilden Addukte mit Basenpaaren der DNA, was zu einem Bruch der DNA-Kette und nachfolgend zum Zelltod führt.

PK/PD-Beziehung

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) ab, die für den betreffenden Mikroorganismus relevant ist..

Breakpoints (Grenzwerte)

Für die Prüfung von Metronidazol werden übliche Verdünnungsreihen angelegt. Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen wurden festgelegt, um empfindliche von resistenten Mikroorganismen zu unterscheiden:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoints trennen empfindliche (S) von resistenten Organismen (R) wie folgt:

Gram-positive anaerobe Keime: (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Gram-negative anaerobe Keime: (S: ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l)

Liste der empfindlichen und resistenten Mikroorganismen

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand Januar 2016)

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

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

Δ Nur bei Penicillin-Allergie

Mechanismus der Resistenzentwicklung

Der Mechanismus der Resistenzbildung gegen Metronidazol ist bisher nur teilweise bekannt.

Bei *H. pylori* wird eine Resistenz gegen Metronidazol durch Mutationen eines Gens verursacht, das die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen führen zu einem Austausch von Aminosäuren, wodurch das Enzym inaktiviert wird. Damit findet der Schritt der Aktivierung von Metronidazol zum aktiven Nitrosoradikal nicht statt.

Stämme von *Bacteroides*, die resistent gegen Metronidazol sind, besitzen Nitroimidazol-Reduktasenkodierende Gene, die Nitroimidazole zu Aminoimidazolen umwandeln. Daher wird die Bildung der antibakteriell wirksamen Nitrosogruppe gehemmt.

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

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann je nach Region und Zeit variieren. Daher sollten vor allem für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen spezifische lokale Informationen über die Resistenz vorhanden sein. Besteht Zweifel an der Wirksamkeit von Metronidazol aufgrund der lokalen Resistenzsituation, sollte Expertenrat

eingeholt werden. Insbesondere bei schweren Infektionen oder dem Versagen der Behandlung ist eine mikrobiologische Diagnostik einschließlich der Bestimmung der Arten der Mikroorganismen und ihrer Anfälligkeit gegenüber Metronidazol erforderlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da Metronidazol 500 mg Infusionslösung DELTAMEDICA intravenös infundiert wird, beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %.

Verteilung

Metronidazol verteilt sich nach Injektion umfassend in den Körpergeweben. Metronidazol erscheint in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten wie Galle, Knochen, Hirnabszessen, Liquor, Leber, Speichel, Sperma und Scheidensekret und erreicht dabei ähnliche Konzentrationen wie im Blutplasma.

Es passiert auch die Plazentaschranke und erscheint in der Muttermilch in gleicher Konzentration wie im Serum. Die Eiweißbindung liegt unter 20 %, das scheinbare Verteilungsvolumen bei 36 Liter.

Biotransformation

Metronidazol wird in der Leber durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung verstoffwechselt. Die Metaboliten umfassen ein saures Oxidationsprodukt, ein Hydroxy-Derivat und ein Glucuronid. Der Hauptmetabolit im Serum ist der Hydroxymetabolit, der Hauptmetabolit im Urin ist der saure Metabolit.

Elimination

Ca. 80 % der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen werden auch über die Leber ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 8 (6 – 10) Stunden.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit verzögerter Plasmaclearance und einer verlängerten Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 Std.) zu rechnen

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Die niedrigste veröffentlichte toxische Dosis für intravenös verabreichtes Metronidazol wurde als 30 mg/kg KG angegeben.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor. In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über ein Jahr eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

Mutagenes und tumorigenes Potential

Metronidazol hat nach Nitroreduktion eine mutagene Wirkung auf Bakterien. Methodisch valide Untersuchungen ergaben jedoch keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung an Säugetierzellen in vitro und in vivo. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, ergaben keinen relevanten Hinweis auf DNA-schädigende Wirkungen. Es gibt Hinweise auf tumor erzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei transgenen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Effekte beobachtet.

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26-80 Wochen wurden Hoden- und Prostatadystrophien beobachtet, jedoch nur nach hohen Dosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im ungeöffneten Originalbehältnis
3 Jahre

- nach Anbruch des Behältnisses

Unverbrauchte Reste sind zu verwerfen und nicht für spätere Verwendung aufzubewahren.

- nach Verdünnung

Aus mikrobiologischen Gründen sollten Verdünnungen sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet werden, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise sollten Mischungen mit anderen Komponenten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C gelagert werden, falls sie nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt wurden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Anbruch Restmenge verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (100 ml) aus farblosem Glas (Typ II Glas).

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

Packung mit 10 Durchstechflaschen (Infusion) zu 100 ml Infusionslösung

Packung mit 20 Durchstechflaschen (Infusion) zu 100 ml Infusionslösung

Packung mit 10 Plastikflaschen (PP) zu 100 ml Infusionslösung

Packung mit 20 Plastikflaschen (PP) zu 100 ml Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Das Behältnis und etwaige Restmengen müssen nach Gebrauch verworfen werden.

Das Arzneimittel kann in isotoner Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Dabei sind aseptische Bedingungen einzuhalten.

Nur zu verwenden, wenn die Lösung klar und farblos oder leicht gelblich ist und das Behältnis und der Verschluss unversehrt sind.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Arzneimittel sollen nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DELTAMEDICA GmbH
Ernst-Wagner-Weg 1-5
72766 Reutlingen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2189.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nicht zutreffend, Standardzulassung gem. § 36 AMG.

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig