Metronidazol "Kabi" 0,5%-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Metronidazol.
1 Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 500 mg Metronidazol.
1 Flasche mit 300 ml Infusionslösung enthält 1,5 g Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 740 mg Natriumchlorid.
1 Flasche mit 300 ml Infusionslösung enthält 2,22 g Natriumchlorid,
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung zur intravenösen Infusion.
Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung mit pH 4,8-5,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol bei Erwachsenen und Kindern angezeigt:

1. Amoebiasis

Behandlung von intestinalen (akute Amöbendysenterie) und extraintestinalen (z.B. Amöbenabszess der Leber) Manifestationen einer Infektion mit Entamoeba histolytica.
Zusätzlich zu einer Metronidazol-Therapie kann bei Amöbenabszessen der Leber eine Aspiration oder Drainage des Eiters indiziert sein. Bei der Behandlung einer Amöbiasis mit Metronidazol ist zusätzlich eine Folgebehandlung mit Antibiotika, die im Darmlumen wirksam sind (z.B. Paromomycin), empfohlen.

2. Infektionen mit Metronidazol-empfindlichen Erregern

Intraabdominale Infektionen wie Peritonitis, Intraabdominal-Abszess und Leberabszess
Haut- und Weichteilinfektionen
Gynäkologische Infektionen wie Endometritis, Endomyometritis und Tuboovarial-Abszess
Bakterielle Septikämie
Knochen- und Gelenksinfektionen
Infektionen des Zentralen Nervensystems wie Meningitis und Gehirnabszess
Infektionen des unteren Respirationstraktes wie Pneumonie, Empyem und Lungenabszess
Endokarditis (verursacht durch Bacteroides-Spezies)
Bei aeroben-anaeroben Mischinfektionen muss zur Abdeckung des aeroben Keimanteils ein entsprechendes Antibiotikum zusätzlich verwendet werden. Bei einer Behandlung von schweren Anaerobier-bedingten Infektionen wird üblicherweise anfangs die intravenöse Form von Metronidazol verwendet. Die Therapie kann aber, wenn es der Zustand des Patienten erlaubt, jederzeit auf eine Oraltherapie umgestellt werden.

3. Perioperative Infektionsprophylaxe

Prophylaktischer Einsatz bei chirurgischen und gynäkologischen Eingriffen.

4. Bakterielle Vaginose bei Jugendlichen

5. Urogenitale Trichomoniasis

6. Lambliasis (Giardiasis) bei Kindern und Jugendlichen

7. Eradikation von Helicobacter pylori bei Kindern und Jugendlichen

Antimikrobielles Wirkungsspektrum und Resistenzen siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
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

Amoebiasis, akute Amöbendysenterie

Erwachsene: 3mal täglich 750 mg für 5 – 10 Tage.

Kinder über 10 Jahre und Jugendliche: Bei Amöbiasis erhalten Kinder über 10 Jahre und Jugendliche 400 mg bis 800 mg dreimal täglich über 5 bis 10 Tage.

Kinder unter 10 Jahre: Kinder unter 10 Jahre erhalten 35 mg bis 50 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5 bis 10 Tage (max. 2,4 g/Tag).

Amöbenabszess der Leber

Jugendliche und Erwachsene: 3mal täglich 500 – 750 mg für 5 – 10 Tage.

Anaerobe Infektionen (Infektionen mit anaeroben Bakterien)

Jugendliche und Erwachsene: Üblicherweise ist eine Dosierung von 3mal 500 mg Metronidazol für einen Erwachsenen mit ca. 70 kg Körpergewicht pro Tag ausreichend. Bei Bedarf kann eine Loading Dose von 15 mg/kg (ca. 1 g für 70 kg) zu Beginn der Therapie verabreicht werden. Bei besonders schweren Krankheitsbildern kann die Tagesdosis erhöht werden, jedoch dürfen nicht mehr als 4 g innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. In der Regel ist eine Behandlungsdauer von 5 – 7

Tagen ausreichend. In schweren Fällen aber kann eine Therapie von bis zu 10 Tagen erforderlich sein. Die Therapiedauer von 10 Tagen darf nur in Einzelfällen und bei strengster Indikationsstellung überschritten werden (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Kinder ab 8 Wochen bis 12 Jahre:

Kinder bis 12 Jahre erhalten zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, 20 mg bis 30 mg/kg Körpergewicht einmal pro Tag. Abhängig vom Schweregrad kann die Dosis auf 40 mg/kg pro Tag erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Kinder jünger als 8 Wochen: 15mg/kg als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen zu je 7,5mg/kg, welche in einem 12-Stunden Intervall gegeben werden.

Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 40 Wochen: Es kann zu einer Akkumulation von Metronidazol während der ersten Lebenswoche kommen, weshalb die Serumkonzentration von Metronidazol vorzugsweise nach wenigen Tagen der Therapie kontrolliert werden sollte.

Prophylaxe von postoperativen Infektionen verursacht durch anaerobe Bakterien:

Perioperative Infektionsprophylaxe (Mehrfachgabe)

Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche und Erwachsene: 15 mg/kg (ca. 1 g für 70 kg) intravenös präoperativ, wobei darauf zu achten ist, dass die Infusion 1 Stunde vor Operationsbeginn beendet sein sollte, sowie postoperativ zwei weitere Gaben von 7,5 mg/kg (ca. 500 mg für 70 kg) im Abstand von 6 bis 8 Stunden.

Perioperative Infektionsprophylaxe (Einmalgabe)

Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche und Erwachsene: Bei Appendektomie, sowie anderen abdominellen und gynäkologischen chirurgischen Eingriffen: prä-, intra- oder postoperativ 1000-1500 mg als Einzeldosis.

Kinder bis 11 Jahre: Zur perioperativen Prophylaxe bei Kindern bis 11 Jahre werden einmalig 20 mg bis 30 mg/kg ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff gegeben.

Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 40 Wochen: 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis vor dem Eingriff.

Bakterielle Vaginose

Jugendliche: Bei bakterieller Vaginose bei Heranwachsenden beträgt die Dosis zweimal täglich 400 mg über 5 bis 7 Tage oder 2 g als Einmalgabe.

Urogenitale Trichomoniasis

Kinder ab 10 Jahre, Jugendliche und Erwachsene: Bei urogenitaler Trichomoniasis erhalten Heranwachsende und Erwachsene 2 g als Einmalgabe oder zweimal täglich 400 mg über 5 bis 7 Tage.

Kinder unter 10 Jahre: Kinder unter 10 Jahren erhalten 7 Tage lang 15 mg bis 30 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Lambliasis (Giardiasis)

Kinder über 10 Jahre: Bei Lambliasis (Giardiasis) werden Kinder über 10 Jahre und Jugendliche mit 2 g einmal pro Tag über 3 Tage oder mit 400 mg dreimal täglich über 5 Tage behandelt.

Kinder von 7 bis 10 Jahre: 1000 mg einmal täglich über 3 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahre: 600 mg bis 800 mg einmal täglich über 3 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahre: 500 mg einmal täglich über 3 Tage.

Alternativ erhalten Kinder unter 10 Jahren 15 mg bis 40 mg/ kg pro Tag über 3 Tage, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Eradikation von Helicobacter pylori

Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Eradikation von Helicobacter pylori bei Kindern und Jugendlichen werden 20 mg/kg pro Tag (max. zweimal 500 mg/Tag) über 7 bis 14 Tage angewendet. Vor Behandlungsbeginn sind die offiziellen Therapieempfehlungen zu beachten.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei Patienten über 70 Jahren werden gelegentlich verlängerte Eliminationshalbwertszeiten und höhere Blutspiegel von Metronidazol auch dann beobachtet, wenn sowohl Leber- als auch Nierenfunktion nicht beeinträchtigt sind. In diesen Fällen ist eine Reduktion der Standarddosis empfehlenswert.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Während die Pharmakokinetik von Metronidazol (Muttersubstanz) durch eine renale Insuffizienz nicht beeinträchtigt ist, kann es bei einer Nierenfunktionseinschränkung zur Kumulation der Metabolite kommen. Aus diesem Grund sollten bei Kreatinin-Clearance-Werten ab 30 ml/min und weniger die Dosierungsintervalle verlängert werden, und nicht mehr als 2mal 500 mg innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. Eine Kontrolle der Blutspiegel von Metronidazol und seinen Metaboliten ist zu empfehlen.

Hämodialyse

Sowohl Metronidazol als auch die beiden Metabolite sind gut dialysierbar. Die Dialysen-Clearance

ändert sich in Abhängigkeit von der Dialysezeit und der verwendeten Membran, wobei die Clearance-Kapazität der Dialysegeräte für Harnstoff und Kreatinin nicht mit der Metronidazol-Clearance korreliert. Da unter Hämodialyse, jedoch nicht unter Peritonealdialyse, die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol stark verkürzt sein kann (z.B. auf ca. 3 Stunden), ist nach Hämodialyse unter Umständen eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Leberinsuffizienz ist die Plasma-Clearance von Metronidazol eingeschränkt. Daher muss eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der Dosisintervalle vorgenommen werden.

Dosierung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Nur bei Ileostomie-Patienten wird eine Dosisreduktion auf zwei Drittel der Normaldosis empfohlen.

Art der Anwendung

Zur langsamen intravenösen Infusion (innerhalb ca. 30 min für 100 ml).
Nur klare Lösungen verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Nitroimidazolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Anfallsanamnese)
Erkrankungen des blutbildenden Systems erstes Trimenon der Schwangerschaft Stillperiode
Alkohol während der Behandlung
Eine gleichzeitige Verabreichung von Metronidazol und Disulfiram ist strikt zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur klare Lösung verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme. Nach dem ersten Öffnen sollte das Produkt sofort verwendet werden.
Bei Patienten mit Hepatopathien ist Vorsicht geboten (siehe auch Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion).
Die Anwendung von Metronidazol darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen und bei strengster Indikationsstellung überschritten werden, weil bei längerer Therapiedauer die Häufigkeit von insbesondere neurologischen Nebenwirkungen zunimmt. Außerdem ist die Begrenzung der Therapiedauer erforderlich, weil sich eine Schädigung der menschlichen Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde. Eine unter Umständen erforderliche Therapiewiederholung sollte nicht vor 6 Wochen erfolgen.
Bei länger dauernder Behandlung mit Metronidazol sind Blutbildkontrollen, sowie Leber- und Nierenfunktionskontrollen durchzuführen. Beim Auftreten von zentralen oder peripheren neurologischen Symptomen (Konvulsionen, Ataxien, Parästhesien etc.) ist die Therapie abzubrechen.
Ebenso sollte bei ausgeprägter Leukopenie und Hautreaktionen die Behandlung beendet werden.
Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Metronidazol sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral). In diesem Fall sind peristaltikhemmende Präparate kontraindiziert.
Während der Therapie mit Metronidazol ist jeglicher Alkoholgenuss zu vermeiden. Bei künstlicher Ernährung des Patienten mit oralen und parenteralen Lösungen sollte darauf geachtet werden, dass nur ethanolfreie Lösungen verwendet werden.
Über die Beeinflussung von Laborparametern siehe unter 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.
Patienten, die eine orale Antikoagulantientherapie insbesondere mit Warfarin erhalten, müssen unter der Metronidazoltherapie neu eingestellt und sorgfältig überwacht werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Lungenödem ist auf Zufuhr der Flüssigkeitsmenge besonders zu achten.
Eine verminderte Nierenfunktion verändert die Pharmakokinetik der Muttersubstanz nicht wesentlich, führt aber bei länger dauernder Verabreichung zur Kumulation der Metabolite. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Plasma-Clearance von Metronidazol vermindert, weshalb eine Dosisreduktion oder Intervallverlängerung erforderlich ist (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).
Bei Frühgeborenen und Neugeborenen unter 8 Wochen sowie bei Kleinkindern mit ausgeprägter Unterernährung ist die Plasma-Clearance von Metronidazol sehr variabel, aber gegenüber der Plasma-Clearance bei Erwachsenen grundsätzlich deutlich vermindert (siehe 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften, Pharmakokinetik in speziellen Populationen). Daher kann die wiederholte Verabreichung von Metronidazol in diesen Patientengruppen nicht empfohlen werden. Sofern Metronidazol in diesen Patientengruppen die einzige mögliche/verbleibende Therapieoption darstellt,

sollten die Plasma-Konzentrationen regelmäßig überprüft werden und gegebenenfalls Anpassungen der Dosierungen oder Dosierungsintervalle vorgenommen werden.
Wenn bei Säuglingen unter 13 Wochen die Gefahr einer Methämoglobinämie besteht, muss bei der Anwendung beachtet werden, dass eine Dosiseinheit von 500 mg Metronidazol bis zu 2 mg Nitrit enthalten kann. Gegebenenfalls ist eine alternative Therapie zu wählen.
Dieses Arzneimittel enthält 13,5 mmol (310 mg) Natrium je 100 ml Infusionslösung. Dies soll bei Anwendung an Patienten, die eine Natrium-arme Diät benötigen, berücksichtigt werden.
Die Anwendung des Arzneimittels Metronidazol "Kabi" kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach Alkoholkonsum kann es zu einem Antabus-artigen Erscheinungsbild mit Übelkeit, Erbrechen, Flush und Blutdruckabfall kommen. Ein veränderter Geschmack alkoholischer Getränke wurde ebenfalls berichtet. Tierexperimentelle Daten zeigen eine Verstärkung der narkotischen Wirkung von Alkohol durch Metronidazol (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).
Nach Alkoholkonsum während einer Metronidazol-Therapie in der Schwangerschaft kann es, bedingt durch die Zytotoxizität und Teratogenität von Azetaldehyd zum Auftreten eines fetalen Alkoholsyndroms kommen.
Die kombinierte Verabreichung von Metronidazol und Disulfiram kann zu psychotischen Zustandsbildern führen.
Bei kombinierter Anwendung von Metronidazol und Aztreonam werden die maximalen Serumkonzentrationen von Aztreonam durch Metronidazol um ca. 10% erniedrigt.
Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Doxycyclin ist eine Wirkungssteigerung gegen Anaerobier möglich.
Cimetidin kann den Metabolismus von Metronidazol in der Leber hemmen und dadurch zu höheren Metronidazol-Konzentrationen im Blut führen.
Bei Patienten mit oraler Antikoagulantientherapie (insbesondere 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.
Bei der Langzeittherapie mit stark die mikrosomalen Enzyme stimulierenden Substanzen (z.B. Phenobarbital, Phenytoin) kann die Pharmakokinetik von Metronidazol mitunter so verändert werden, dass mit der üblichen Standarddosierung keine ausreichende Konzentration der Wirksubstanz aufrechterhalten werden kann. Der inhibierende Effekt von Metronidazol auf mikrosomale Enzyme kann zu einer verminderten Clearance und Akkumulation von Phenytoin führen.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Zytostatika (wie z.B. 5-Fluorouracil) und Metronidazol wird durch Verminderung der Clearance die Gesamttoxizität der zytostatischen Behandlung erhöht.
Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol mit Lithium-Salzen ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde. Über mögliche Nierenschäden unter gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Metronidazol wurde berichtet. Eine Überwachung des Lithiumspiegels und der Nierenretentionswerte sollte bei gleichzeitiger Anwendung erfolgen oder eine Lithiumtherapie vor Behandlung mit Metronidazol möglichst ausgeschlichen werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Mycophenolat Mofetil kann es zu einer Verminderung der verfügbaren Menge an pharmakologisch aktiven Mycophenolat-Metaboliten (MPA) kommen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin und Metronidazol kann es zur Erhöhung der Konzentration von Cyclosporin kommen. Der Cyclosporin-Serumspiegel und Serum-Kreatinin sollten überwacht werden.
Da bei gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol und Tacrolimus erhöhte Plasmaspiegel von Tacrolimus beobachtet wurden, kann eine Dosisreduktion von Tacrolimus notwendig sein.
Verlängerung der QT-Zeit und Torsades-de-Pointes-Arrhythmien wurden bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Amiodaron beschrieben. Erhöhte Vorsicht ist daher geboten.
Da nicht ausgeschlossen ist, dass die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva während einer Metronidazol-Therapie herabgesetzt ist, werden zusätzliche Verhütungsmaßnahmen empfohlen.

Beeinflussung von diagnostischen Parametern

Falsch niedrige Labortestwerte von AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, Triglyceriden und Glucose können unter Metronidazolgabe bei der Bestimmung mit der NADH-Methode auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Metronidazol auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/ Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.
Metronidazol wirkt mutagen bei Bakterien und kanzerogen bei einigen Nagetieren. Ein teratogener

Effekt beim Menschen kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Die Plazenta stellt keine Schranke für Metronidazol dar. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft sollte Metronidazol daher keinesfalls angewendet werden, im zweiten und dritten Trimenon nur unter strengster Indikationsstellung.
Alkoholkonsum während der Metronidazoltherapie in der Schwangerschaft muss strikt vermieden werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Stillzeit

Metronidazol tritt in die Muttermilch über und sollte daher während der Stillperiode nicht verabreicht werden. Im Falle einer notwendigen Metronidazol-Therapie muss das Stillen unterbrochen werden. Auch nach Behandlungsende sollte für mindestens 3 Tage nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der Einfluss von Metronidazol "Kabi" auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist daher nicht bekannt. Allerdings kann Metronidazol die Fähigkeit von Patienten, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem (z.B. Verwirrtheit, siehe 4.8 Nebenwirkungen), beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen kann keine Aussage getroffen werden, weil keine ausreichenden Daten dazu vorliegen. Generell steigt die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Verabreichung.

Herzerkrankungen

– erniedrigte T-Wellen-Amplitude im Elektrokardiogramm

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

– Thrombozytopenie
– reversible Neutropenie (Leukopenie)
– aplastische Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

– periphere Neuropathien, meist vom sensorischen Typ
– Verwirrtheitszustand
– Depression
– Schwindel
– Ataxie
– Kopfschmerz
– Müdigkeit
– Schlaflosigkeit
– Metallischer Geschmack
– Enzephalopathie
– Optikusneuritis
– Krampfanfälle

Augenerkrankungen

– Myopie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

– Ototoxizität

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

– verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

– Glossitis
– abdominale Krämpfe
– Übelkeit
– Erbrechen
– Diarrhoe
– Obstipation
– epigastrische Beschwerden
– Mundtrockenheit
– Zunge belegt
– Appetit vermindert
– Stomatitis, ev. verbunden mit einem Überwuchern von Candida albicans (orale Candidose)
– Pankreatitis
– pseudomembranöse Kolitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

– Verfärbung des Urins (dunkel, braun-rot), verursacht durch die Ausscheidung von Metaboliten
– Dysurie
– Cystitis
– Harninkontinenz

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

– durch resistente Bakterien, Protozoen oder Pilze verursachte Superinfektionen

Gefässerkrankungen

– Thrombophlebitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

– Fieber

Erkrankungen des Immunsystems

Als Symptome von Überempfindlichkeit wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet
– Urtikaria
– Exanthem
– Pruritus
– Anaphylaxie
– Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
– Arzneimittelfieber
– fixiertes Arzneimittelexanthem

Leber- und Gallenerkrankungen

– Hepatitis

Art und Schweregrad von Nebenwirkungen sind bei Kindern und Erwachsenen gleich.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Als Symptome nach Überdosierung von Metronidazol wurden Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Tachykardie, Atemnot und ein Anstieg der Leberenzyme berichtet. Nach 5 – 7 Tagen mit Dosen zwischen 6 und 10,4 g jeden Tag wurden neurotoxische Effekte beobachtet (einschließlich epileptischer Anfall und periphere Neuropathie). Vergiftungserscheinungen durch Überdosierung müssen, da kein spezifisches Antidot existiert, ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Sowohl Metronidazol als auch die beiden Hauptmetabolite sind gut dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppen: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Antibiotika, Imidazol-Derivate
ATC-Code: J01XD01
und Mittel gegen Amöben und andere Protozoen-Erkrankungen, Nitroimidazol-Derivate
ATC-Code: P01AB01

Eigenschaften und Wirksamkeit

Metronidazol, 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol, ist ein Chemotherapeutikum, das bei einigen Protozoenerkrankungen und bakteriellen Infekten mit obligat anaeroben Keimen wirksam ist. Der Wirkungstyp ist bakterizid, amöbizid und trichomonazid.
Metronidazol wird unter strikt anaeroben Bedingungen durch Reduktion der Nitrogruppe aktiviert. Die Wirksamkeit beruht vermutlich auf dabei entstehenden Metronidazol-Radikalen und anderen kurzlebigen Zwischenprodukten, die mit der DNA interagieren und so die DNA-Synthese hemmen, was zum Absterben der Erreger führt.
Gegen Gardnerella vaginalis ist insbesondere auch der Hydroxymetabolit von Metronidazol wirksam.

Mikrobiologie - Wirkungsspektrum

Protozoen: Metronidazol ist wirksam gegen Trichomonas vaginalis (trichomonazid), Entamoeba histolytica (amöbizid) und Giardia lamblia.
Anaerobe Bakterien: Metronidazol ist in vitro wirksam gegen alle obligaten Anaerobier, außer Propioni-Bakterien und Actinomyceten, zeigt aber gegen fakultative Anaerobier (Enterobakterien) keine klinisch relevante Wirksamkeit. Auf empfindliche Keime wirkt Metronidazol schon bei

Konzentrationen bakterizid, die der minimalen Hemmkonzentration entsprechen, oder nur knapp darüber liegen.
Metronidazol zeigte in vitro und klinisch Aktivität gegen folgende Keime:
Anaerobe Gram-negative Bakterien: Bacteroides-Spezies inkl. der Bacteroides fragilis-Gruppe (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus), Fusobacterium spp., Prevotella spp., Veillonella spp.
Anaerobe Gram-positive Stäbchen: Clostridium spp, Peptostreptococcus spp., Eubacterium spp. und Peptococcus niger.
Gram-variable mikroaerophile Bakterien: Gardnerella vaginalis
Empfindlichkeitstests: Ein Bakterium kann als empfindlich bezeichnet werden, wenn der MHK-Wert von Metronidazol nicht über 16 Mikrogramm/ml liegt. Bei einem MHK-Wert über 16 Mikrogramm/ml muss der Mikroorganismus als resistent betrachtet werden.
Wirkung auf die Darmflora des Menschen
Metronidazol kann die Homöostase der Darmflora verändern, eine Veränderung der vaginalen Flora ist jedoch bisher nicht beschrieben worden. Vaginale Milchsäurebakterien sind in der Regel resistent gegen Metronidazol.
Empfindlichkeiten und Resistenzen
Es gibt keine EUCAST-Empfehlungen hinsichtlich klinischer Breakpoints für Metronidazol. Publizierte Daten zur in vitro-Empfindlichkeit von Erregern sind wie folgt: Die minimale Hemmkonzentration (MHK_{50}) für die meisten anaeroben Bakterien liegt bei 1 Mikrogramm/ml oder darunter. Die MHK_{50} für Entamoeba histolytica beträgt üblicherweise unter 1 Mikrogramm/ml und für Trichomonas vaginalis 3 Mikrogramm/ml. Für einzelne Stämme von Entamoeba histolytica wurden MHK-Werte von 25 Mikrogramm/ml berichtet.
Resistenzmechanismen
Allgemein kann die Anwesenheit von Sauerstoff mit der Aktivierung von Metronidazol durch Reduktion interferieren, was zu herabgesetzter Empfindlichkeit/Resistenz der Erreger gegenüber Metronidazol führen kann.
Resistenzmechanismen von Bakterien:
Herabgesetzte Empfindlichkeit und Resistenz gegenüber Metronidazol korreliert mit dem Auftreten der verwandten nimA-F Gene in Bacteroides spp., die für Varianten einer 5-Nitroimidazol Reduktase kodieren. Dieses Enzym reduziert 5-Nitroimidazol zum nicht toxischen Amin-Derivat. Über das Auftreten von nim-verwandten Genen in anderen Bakterien-Gattungen wurde berichtet (z.B. Clostridium spp.).
Bei Helicobacter pylori kann eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol auf die Anwesenheit von Sauerstoff zurückzuführen sein. Außerdem können Mutationen in den Genen rdxA und frxA, die für Komponenten des Redoxsystems kodieren, Resistenz vermitteln. Beide Genprodukte katalysieren normalerweise eine Sauerstoff-unabhängige Bildung von toxischen Metronidazol-Metaboliten durch Reduktion.
Der Resistenzmechanismus bei den meisten anderen anaeroben Bakterien ist unbekannt.
Resistenzmechanismen in Protozoen:
Die Unempfindlichkeit/Resistenz von Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis und Giardia spp. beruht auf (teilweiser) Inaktivierung jener Enzyme, welche die Aktivierung von Metronidazol durch Reduktion katalysieren. In Entamoeba histolytica kann außerdem eine gesteigerte Aktivität von Superoxid Dismutase durch die effizientere Detoxifikation von freien Radikalen Resistenz vermitteln.
Häufigkeit des Auftretens von resistenten Mikroorganismen
Da für Metronidazol in Europa keine einheitlichen Breakpoints gemäß EUCAST festgelegt sind, differieren die in der Literatur berichteten Resistenz-Häufigkeiten beträchtlich und können daher zur Zeit nicht exakt angegeben werden.
Anaerobe Bakterien:
Metronidazol-resistente Erreger (klinische Isolate) der Gattungen Bacteroides und Clostridium, sowie der meisten anderen anaeroben Bakterien sind selten beobachtet worden.
Für folgende Spezies wurden häufiger Metronidazol-Resistenzen beschrieben:
Für Peptostreptococcus spp. wurden Resistenz-Häufigkeiten von bis zu ca. 10% beobachtet.
Für Helicobacter pylori wurden Resistenz-Häufigkeiten von bis zu 66% beobachtet, wobei die Tendenz steigend ist.
Bis zu ca. 50% aller klinischer Isolate von Gardnerella vaginalis müssen aufgrund der erhobenen MHK-Werte als resistent betrachtet werden.
Protozoen:
Während resistente klinische Isolate von Entamoeba histolytica und Giardia lamblia selten sind, zeigen klinische Isolate von Trichomonas vaginalis eine Resistenz-Häufigkeit von bis zu ca. 5%.
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere wenn

schwere Infektionen behandelt werden. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffes bei mindestens einigen Infektionen in Frage stellt. Die Erstellung eines Antibiogramms sollte in Erwägung gezogen werden.
Kreuzresistenzen bestehen innerhalb der Klasse der Nitroimidazol-Antibiotika, nicht jedoch zu anderen Antibiotika-Klassen.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Protozoen Trichomonas vaginalis Entamoeba histolytica Giardia lamblia ***Obligat anaerobe Gram-negative Bakterien*** Bacteroides spp., inkl. Bacteroides fragilis-Gruppe (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotao-micron, B. vulgatus) Fusobacterium spp. Prevotella spp. Veillonella spp. ***Obligat anaerobe Gram-positive Bakterien*** Clostridium spp. Peptostreptococcus spp. Peptococcus niger Eubacterium spp. ***Andere Bakterien*** Gardnerella vaginalis
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Bakterien: Helicobacter spp. Campylobacter spp. Peptostreptococcus spp. Gardnerella vaginalis ***Protozoen:*** Trichomonas vaginalis
Von Natur aus resistente Spezies
Propionibacterium spp. Actinomyceten Lactobacillus spp. Enterobakterien Mycobakterien alle obligat aeroben Mikroorganismen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach einmaliger intravenöser Applikation von 500 mg werden Serumspitzenkonzentrationen von ca. 10 Mikrogramm/ ml erreicht. Bei wiederholter Verabreichung von 500 mg alle 8 Stunden werden Steady-State Konzentrationen von 10 bis 20 Mikrogramm/ml erreicht.

Distribution

Metronidazol zeigt eine gute Gewebepenetration. Die Konzentrationen in Liquor cerebrospinalis, Speichel und Muttermilch entsprechen denen im Serum.
Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,5 – 1 L/ kg. Etwa 10 – 20% des Metronidazol sind an Plasmaprotein gebunden. Die Plasmakonzentration von Metronidazol steigt linear mit der Dosis an.

Metabolismus

Der Metabolismus erfolgt überwiegend über mikrosomale Cytochrom P450 Oxidasen in der Leber. Die Plasma-Halbwertszeit kann bei Leberinsuffizienz 11 – 29 Stunden betragen.

Elimination

Beim gesunden Erwachsenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 8 Stunden. Bei Kindern über 8 Wochen entspricht die Pharmakokinetik von Metronidazol weitestgehend derjenigen von Erwachsenen. Metronidazol wird hauptsächlich renal ausgeschieden (Urine Recovery 60 bis 80%). Im Urin erscheinen als Ausscheidungsprodukte neben der Muttersubstanz auch Metabolite, und zwar ein Hydroxy- und ein Säuremetabolit, die durch Seitenkettenoxidation und durch Glucuronidierung entstehen. Die renale Clearance von Metronidazol ist ca. 10 ml/min/1,73 m^2.
Der Anteil von unverändertem Metronidazol an der Gesamtausscheidung beträgt rund 20%.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Säuglingen in den ersten 8 Lebenswochen auf 22,5 Stunden und

darüber, bei unreifen Frühgeborenen auf bis zu ca. 100 Stunden verlängert. Eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit auf bis zu 23 h ist ebenfalls bei Kindern zwischen 9 Wochen und 4 Jahren mit ausgeprägter Unterernährung beobachtet worden.
Bei Patienten über 70 Jahren werden gelegentlich verlängerte Eliminationshalbwertszeiten und höhere Blutspiegel von Metronidazol auch dann beobachtet, wenn sowohl Leber- als auch Nierenfunktion nicht beeinträchtigt sind.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Während die Pharmakokinetik von Metronidazol (Muttersubstanz) durch eine renale Insuffizienz nicht beeinträchtigt ist, kann es bei einer Nierenfunktionseinschränkung zur Kumulation der Metabolite kommen.
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Plasma-Clearance von Metronidazol eingeschränkt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt :

Sicherheitspharmakologie

In Hunden wurden nach Verabreichung von 250 mg/kg Metronidazol vorübergehender Blutdruckabfall und leichte Bradykardie beobachtet.

Genotoxizität

Metronidazol führte zu Chromosomenschäden in stimulierten Blutzellen. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Metronidazol konnte in einer Maus-Studie ebenfalls eine Induktion von Chromosomenschäden im Knochenmark beobachtet werden.

Karzinogenität

Nach lebenslanger oraler Exposition konnte für Metronidazol in Mäusen und Ratten eine krebserzeugende Wirkung nachgewiesen werden. In Mäusen und Ratten wurde weiterhin eine co-kanzerogene Wirkung bei der UV-bedingten Induktion von Hauttumoren und der chemischen Induktion von Darmtumoren beobachtet. Kanzerogene und co-kanzerogene Effekte von Metronidazol im Menschen wurden bislang nicht beobachtet.

Reproduktionstoxikologie

In männlichen Mäusen und Ratten wurden nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol eine vorübergehende Reduktion der Spermienzahl, vermehrte Spermiendefekte und eine vorübergehende Einschränkung der Fertilität beobachtet. In weiblichen Mäusen und Ratten wurde ein geringer fetotoxischer Effekt von Metronidazol beobachtet, jedoch keine teratogenen Effekte.

Immunotoxizität

In Mäusen und Ratten wurde nach Verabreichung von Metronidazol eine Verminderung der humoralen und zellulären Immunabwehr gegen Kontrollantigene beobachtet. Metronidazol zeigte in diesen Tests eine eindeutige immunsuppressive Wirkung.

Andere Beobachtungen

In Ratten wurde bei wiederholter Anwendung von Metronidazol eine Verlangsamung der Wundheilung beobachtet.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol und Gentamycin ist in Meerschweinchen eine Erhöhung der Ototoxizität von Gentamycin beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Dinatriumhydrogenphosphat 12 H_2O
Zironensäure - Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Durch Kontakt von gelöstem Metronidazol mit Aluminium in Vorrichtungen wie Nadeln kann es zu rötlich-braunen Verfärbungen kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Infusionsflaschen aus farblosem Glas (Typ II Glas) oder Polyethylen (KabiPac).
Die Glasflaschen sind mit einem Verschluss aus Halobutyl-Gummi und Aluminiumkappen versehen.

Packungen mit 1, 5, 10 oder 12 Flaschen zu je 100 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1 oder 10 Flaschen zu je 300 ml Infusionslösung (in 500 ml - Flaschen).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz

8. Zulassungsnummer

1–18218

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. März 1987 / 2. März 2007

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.