

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol Vioser 500 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Infusionslösung enthält 5 mg Metronidazol.

100 ml der Infusionslösung enthalten 500 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml der Infusionslösung enthält 0,135 mmol (oder 3,10 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche wässrige Lösung ohne sichtbare Partikel.

Der pH-Wert beträgt 4,50 bis 6,00.

Osmolarität 270-320 mosmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metronidazol ist für die folgenden Infektionen indiziert, die durch Metronidazol-empfindliche Mikroorganismen ausgelöst werden:

- Behandlung der durch anaerobe Bakterien ausgelösten Infektionen (z. B. Leberabszesse, Bauchabszesse, Peritonitis, Galleninfektionen, Entbindungs- und gynäkologische Infektionen usw.)
- Prophylaxe postoperativer Infektionen nach der durch anaerobe Bakterien ausgelösten gastrointestinalen Chirurgie
- schwere intestinale oder hepatische Amöbenruhr

Bei einer gemischten aeroben und anaeroben Infektion müssen Antibiotika, die zur Behandlung der aeroben Infektion geeignet sind, zusätzlich zu Metronidazol Vioser angewendet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht werden:

Erwachsene: die Anfangsdosis beträgt 15 mg/kg des Körpergewichts, gefolgt von 7,5 mg/kg des Körpergewichts alle 8 Stunden, üblicherweise für 7-10 Tage.

(Dieselbe Dosierung kann oral verabreicht werden, wenn der Patient orale Arzneimittel einnehmen kann).

Prophylaxe postoperativer Infektionen:

Die Behandlung soll kurz sein, sich üblicherweise auf einen postoperativen Zeitraum von 24 Stunden beschränken und darf nicht länger als 48 Stunden andauern.

Erwachsene: 15 mg/kg des Körpergewichts als Infusion über einen Zeitraum von 30-60 Minuten. Die Infusion muss eine Stunde vor der Operation beendet werden. Nach der Operation wird eine Dosierung von 7,5 mg/kg des Körpergewichts alle 8 Stunden wiederholt.

Amöbenruhr:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder > 10 Jahre: 500 bis 700 mg, drei Mal täglich, für 5-10 Tage.

Kinder von 7 bis 10 Jahren: 200 bis 400 mg, drei Mal täglich, für 5-10 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahren: 100 bis 200 mg, vier Mal täglich, für 5-10 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahren: 100 bis 200 mg, drei Mal täglich, für 5-10 Tage.

Eine Metronidazoltherapie schließt die Notwendigkeit einer Drainage von Amöbenabszessen der Leber nicht aus.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Dosierung muss nicht reduziert werden, siehe Abschnitt 5.2.

Für Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, muss die übliche Dosis von Metronidazol nach der Hämodialyse an den Tagen der Dialyse geplant werden, um den Austritt von Metronidazol während der Prozedur zu vermeiden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Da die Halbwertszeit des Serums verlängert und sich die Plasma-Clearance bei schwerer Leberinsuffizienz verzögert ist, benötigen Patienten mit schweren Leberkrankungen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Metronidazol Vioser ist als langsame intravenöse Infusion anzuwenden

Die parenterale Anwendung von Metronidazol beschränkt sich auf Patienten, die keine oralen Arzneimittel einnehmen können.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Imidazolderivate.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metronidazol muss Patienten mit einer Historie hämatologischer Dyskrasien vorsichtig verabreicht werden. Die Anzahl der Leukozyten muss bei diesen Patienten überwacht werden.

Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. eines anaphylaktischen Schocks; siehe auch Abschnitt 4.8) ist die Behandlung mit Metronidazol Vioser unverzüglich abubrechen und eine geeignete Notbehandlung durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Die Dauer der Therapie mit Metronidazol oder Arzneimitteln mit anderen Nitroimidazolen 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. Eine Wiederholungstherapie sollte weitgehend beschränkt und darf nur in besonderen Ausnahmefällen durchgeführt werden. Diese Beschränkungen müssen streng überwacht werden, weil die Möglichkeit einer durch Metronidazol ausgelösten mutagenischen Aktivität nicht sicher ausgeschlossen werden kann und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde,

Wenn längere Behandlung mit Metronidazol erforderlich ist, müssen hämatologische Tests mit besonderem Augenmerk auf die Anzahl der Leukozyten regelmäßig wiederholt werden. Patienten müssen hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Parästhesien, Ataxie, Schwindel, epileptische Konvulsionen, überwacht werden.

Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

Fälle mit schwerer Hepatotoxizität/akutem Leberversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang und einem sehr schnellen Einsetzen nach der Behandlungseinleitung bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden bei Arzneimitteln beobachtet, die Metronidazol für die systemische Anwendung enthalten. Bei dieser Population soll Metronidazol nicht verwendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und eine alternative Behandlung steht nicht zur Verfügung. 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).

Aufgrund des Risikos einer Verschlechterung muss Metronidazol den Patienten mit schweren aktiven oder chronischen Krankheiten des peripherischen und zentralen Nervensystems vorsichtig verabreicht werden, und zwar dann, wenn die erwarteten Vorteile potenziellen Gefahren deutlich überwiegen.

Schwerer, anhaltender Durchfall während der Behandlung oder einige Wochen danach kann durch pseudomembranische Kolitis (in meisten Fällen durch *Clostridium difficile*) ausgelöst werden, siehe Abschnitt 4.8. Diese intestinale Krankheit, die durch die antibiotische Behandlung beschleunigt wird, kann lebensgefährlich sein und muss sofort geeignet behandelt werden. Antiperistaltische Arzneimittel dürfen nicht verabreicht werden.

Metronidazol wird von älteren Menschen gut toleriert. Aber aufgrund einer pharmakokinetischen Studie ist Vorsicht geboten, wenn älteren Menschen hohe Dosierungen verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Metronidazol kann die Urinfarbe dunkler sein (aufgrund der Metronidazolmetaboliten).

Metronidazol muss Patienten mit Leberenzephalopathie mit Vorsicht verabreicht werden.

Für Patienten mit Leberzirrhose muss die Dosierung bis zur Hälfte der üblichen Dosierung wegen des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen vermindert werden.

Dieses Arzneimittel enthält 310 mg (oder 13,5 mmol) Natrium pro 100 ml, was 15,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Blutverdünnungsmittel (Warfarin-Typ)

Potenzen der Wirkung des Blutverdünnungsmittels und höheres hämorrhagisches Risiko wegen des verminderten Lebermetabolismus. Im Fall der Ko-Verabreichung muss die Prothrombinzeit öfter kontrolliert und die Therapie mit Blutverdünnungsmitteln während der Behandlung mit Metronidazol angepasst werden.

Lithium

Die Plasmaniveaus von Lithium können durch Metronidazol erhöht werden. Plasmakonzentrationen von Lithium, Kreatinin und Elektrolyten müssen bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, während der Behandlung mit Metronidazol kontrolliert werden.

Zyklosporin

Risiko der Erhöhung des Zyklosporinserumniveaus. Serumzyklosporin und Serumkreatinin müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn eine Ko-Verabreichung erforderlich ist.

Phenobarbital und Phenytoin

Phenobarbital und Phenytoin beschleunigen den Metabolismus von Metronidazol und führen zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Metronidazol. Metronidazol kann die gesamte Clearance von Phenytoin verringern, was zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit von Phenytoin führt.

Cimetidin

Cimetidin hemmt den Metabolismus von Metronidazol, was zu einer Plasmakonzentrationen von Metronidazol führt.

5-Fluoruracil

Die Ko-Verabreichung von Metronidazol mit 5-Fluoruracil führt zu einem erhöhten Clearance von 5-Fluoruracil, was zu erhöhter Toxizität führt.

Alkohol

Eine gleichzeitige Einnahme mit Alkohol löst das Auftreten von disulfiram-ähnlichen Reaktionen, z. B. Rötungen, Erbrechen, Tachykardie aus. Eine gleichzeitige Einnahme von Metronidazol und alkoholischen Getränken oder Medikamenten mit Alkohol ist zu vermeiden.

Disulfiram

Psychotische Reaktionen wurden bei Patienten nach gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol und Disulfiram berichtet. Eine Kombination der beiden Stoffe muss vermieden werden.

Amiodaron

Verlängerung des QT-Intervalls und *torsade de pointes* wurden bei einer Ko-Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron beobachtet. Es ist daher ratsam, im EKG das QT-Intervall 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 z.B. Schwindel, Palpitation oder Synkope, anzeigen können.

Busulfan

Die Ko-Verabreichung mit Metronidazol kann Plasmakonzentrationen von Busulfan erheblich erhöhen. Der Wechselwirkungsmechanismus wurde bisher nicht beschrieben. Im Verhältnis mit dem Potenzial schwerer Toxizität und der mit erhöhten Plasmaniveaus von Busulfan verbundenen Mortalität darf gleichzeitig mit Metronidazol nicht eingenommen werden.

Karbamazepin

Metronidazol kann den Metabolismus von Karbamazepin hemmen und die Plasmakonzentration als eine Konsequenz erhöhen.

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, Tetrazyklin sowie auch Metronidazol.

Mykophenolat Mofetil

Substanzen, die die gastrointestinale Flora verändern (z. B. Antibiotika), können die orale Bioverfügbarkeit von mykophenolischer Säureprodukte vermindern. Eine engmaschige klinische und laboratorische Überwachung wird während der gleichzeitigen Therapie mit Antiinfektiva empfohlen, um eine niedrigere immunsuppressive Wirkung der Mykophenolsäure nachzuweisen.

Tacrolimus

Die Ko-Verabreichung mit Metronidazol kann die Blutkonzentration von Tacrolimus erhöhen. Der beabsichtigte Mechanismus ist die Hemmung des hepatischen Tacrolimus-Metabolismus über CYP 3A4. Die Blutspiegel von Tacrolimus und Nierenfunktionen sind daher häufig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend anzupassen, besonders nach der Einführung oder Unterbrechung der Therapie mit Metronidazol bei Patienten, derer Behandlung mit Tacrolimus stabilisiert ist.

Interferenzen mit Labortests

Metronidazol interferiert mit enzymatisch-spektrophotometrischer Bestimmung von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Triglyzeriden und Glukose-Hexokinase, was zu verringerten Werten (ggf. Bis auf null) führt. Metronidazol zeigt eine starke Absorption im Bereich der Wellenlänge, bei der Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) bestimmt wird. Deshalb können erhöhte Leberenzymkonzentrationen durch Metronidazol maskiert werden, wenn die Messung mittels einer fortlaufenden Flussmethode aufgrund der Endpunktverminderung mit vermindertem NADH durchgeführt wird. Über ungewöhnlich niedrige Leberenzymwerte, einschließlich Nullwerte, wurde berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metronidazol durchdringt die Plazenta und gerät schnell in fötale Zirkulation. Es gibt keine oder eine begrenzte Menge von Daten über die Anwendung von Metronidazol bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben reproduktive Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Metronidazol Vioser Infusionslösung wird schwangeren Frauen und Frauen, die schwanger werden können und keine Kontrazeptiva einnehmen, nicht empfohlen. Siehe auch „Arzneimittel zur Empfängnisverhütung“ in Abschnitt 4.5. Im ersten Trimester darf Metronidazol Vioser nur zur Behandlung schwerer, lebensgefährlicher Infektionen angewendet werden, wenn es keine sicherere Alternative gibt. Im zweiten und dritten Trimester darf Metronidazol Vioser auch angewendet werden, um andere Infektionen zu behandeln, wenn die erwarteten Vorteile deutlich größer sind als die erwarteten Nachteile/Risiken.

Stillzeit

Metronidazol/Metabolyten werden in menschliche Muttermilch in einem solchen Maß ausgeschieden, dass Wirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Babys wahrscheinlich sind.

Das Stillen ist während der Behandlung mit Metronidazol Vioser zu unterbrechen. Auch nach Behandlungsende wird aufgrund der langen Halbwertszeit des Metronidazols angeraten für mindestens 2-3 weitere Tage nicht zu stillen.

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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sind vor der Möglichkeit des Auftretens von Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Halluzinationen, Konvulsionen oder vorübergehenden Augenerkrankungen zu warnen und anzuhalten,

bei Auftreten dieser Symptome auf das Autofahren oder Bedienen von Maschinen zu verzichten. Mögliche Wechselwirkungen mit Disulfiram bzw. Alkohol sind zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten vorwiegend bei langfristiger Anwendung oder hohen Dosierungen auf. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, anomale Geschmacksempfindungen und die Gefahr einer Neuropathie bei langfristiger Behandlung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig : $\geq 1/10$

Häufig : $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich : $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten : $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten : $< 1/10.000$

Nicht bekannt : (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Superinfektionen mit Candida (z. B. Genitalinfektionen).

Selten: Pseudomembranöse Kolitis während oder nach der Therapie, die als schwere, persistierende Diarrhö auftritt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und Thrombozytopenie.

Nicht bekannt: Leukopenie, aplastische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Schwere akute systemische Übersensibilitätsreaktionen: Anaphylaxie bis hin zu anaphylaktischem Schock.

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

Diese schweren Reaktionen machen ein umgehendes therapeutisches Eingreifen erforderlich. Siehe Abschnitt 4.4.

Nicht bekannt: Milde bis moderate Übersensibilitätsreaktionen, z. B. Hautreaktionen (siehe „*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*“ weiter unten), Angioödem, Fieber.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychosen, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen.

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, Konvulsionen, Schwindelgefühl, Vertigo, Ataxie, Lethargie, Dysarthrie, Konvulsionen.

Bei Anwendung in hohen Dosierungen wurde Enzephalopathie beobachtet. Wenn Symptome des Zentralnervensystems auftreten, muss die Behandlung umgehend abgebrochen werden.

Nicht bekannt: Somnolenz oder Schlaflosigkeit, Myoklonus, Krampfanfälle, periphere sensorische Neuropathie, aseptische Meningitis.

Wenn Krampfanfälle oder Anzeichen peripherer Neuropathie oder Enzephalopathie auftreten, ist der behandelnde Arzt umgehend zu informieren. Siehe Abschnitt 4.4.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Vorübergehende Sehstörungen wie Diplopie, Myopie.

Nicht bekannt: Blickkrampf, Neuropathie des Nervus opticus/Optikusneuritis.

Herzerkrankungen

Selten: Veränderungen im EKG wie T-Wellenabflachung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, Glossitis, orale Mukositis, metallischer Geschmack, Geschmacksstörungen, Anorexie, Mundtrockenheit, in extremen Fällen reversible Pankreatitis, Aufstoßen mit bitterem Geschmack, belegte Zunge.
Dysphagie (verursacht durch die Wirkung von Metronidazol auf das Zentralnervensystem).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Reversible anomale Leberfunktion und cholestatische Hepatitis.

Nicht bekannt: Fälle schwerer, irreversibler Hepatotoxizität/akuten Leberversagens einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, die nach Beginn der systemischen Anwendung von Metronidazol sehr schnell einsetzten, wurden über Patienten mit Cockayne-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Nicht bekannt: Epidermolysis acuta toxica.

Die beiden letzteren Reaktionen machen ein umgehendes therapeutisches Eingreifen erforderlich. Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Verfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt von Metronidazol).

Nicht bekannt: Dysurie, Zystitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Reizungen der Venen (bis zur Thrombophlebitis) nach intravenöser Gabe, Schwächezustände, Fieber.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern entsprechen denen bei Erwachsenen.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website:

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt Meldungen über die orale Einnahme von Einmaldosen von bis zu 12 g Metronidazol in suizidaler Absicht und aus Versehen. Die Symptome waren auf Erbrechen, Ataxie und leichte Orientierungsstörung beschränkt.

Ein spezifisches Antidot für die Behandlung von Metronidazol-Überdosierung ist nicht bekannt. Wird eine hohe Überdosierung vermutet, ist eine symptomatische und unterstützende Behandlung einzuleiten. Falls erforderlich, kann Metronidazol wirksam durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Imidazolderivate, ATC-Code: J01XD01

Wirkmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit von Metronidazol hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration ($C_{\max}$) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen Erregers ab.

Grenzwerte

Die Testung von Metronidazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende MHK wurden festgelegt, um sensible von resistenten Keimen zu unterscheiden:

Die EUCAST-Grenzwerte (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zur Unterscheidung zwischen sensiblen (S) und resistenten (R) Keimen lauten wie folgt: S: ≤ 4 mg/l R: > 4 mg/l

Antimikrobieller Wirkungsbereich

- Üblicherweise sensible Spezies (Prozentsatz über 90 %):

Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*

- Resistente Spezies (etwa 50 %):

Propionibacterium, *Actinomyces*, *Mobiluncus*

- Nicht immer sensible Spezies (Prozentsatz variiert. Die Sensibilität kann ohne Antibiogramm nicht bestimmt werden.): *Bifidobacterium*, *Eubacterium*

- Antiparasitäre Wirkung:

Entamoeba histolytica, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Metronidazol wird seit langer Zeit zur Behandlung von Trichomoniasis des Urogenitaltrakts, Amöbiasis und Giardiasis eingesetzt. Metronidazol ist zudem wirksam gegen obligat anaerobe Bakterien, wobei die minimale Hemmkonzentration und die minimale bakterizide Konzentration sehr eng beieinander liegen, was eine rasche therapeutische Wirkung zur Folge hat. Metronidazol wirkt nicht gegen aerobe Mikroorganismen.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass Metronidazol gut verträglich ist. Die Konzentrationen in Serum und Gewebe liegen deutlich über den für eine erfolgreiche antimikrobielle Behandlung erforderlichen Werten. Zudem passiert Metronidazol die Blut-Hirn-Schranke und die therapeutischen Konzentrationen in den meisten Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel, Galle, Urin, Fruchtwasser, Milch und Eiter aus Abszessen) sind besonders hoch.

Resistenzmechanismen gegen Metronidazol

Die Resistenzmechanismen gegen Metronidazol sind erst teilweise aufgeklärt.

Die Metronidazol-Resistenz bei *H. 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.

Metronidazol-resistente *Bacteroides*-Stämme besitzen Gene, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, welche Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln. Hierdurch wird die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger intravenöser Infusion von 500 mg Metronidazol wird nach 20 min eine mittlere Plasmakonzentration von 18 µg/ml erreicht.

Bei wiederholter Infusion von Metronidazol alle 8 Stunden wird eine mittlere Plasmakonzentration von 18 µg/ml erreicht.

Bei wiederholter Infusion von Metronidazol alle 12 Stunden wird eine mittlere Plasmakonzentration von 13 µg/ml erreicht.

Verteilung

Die Verteilung erfolgt rasch und signifikant auf Lungen, Nieren, Leber, Haut, Galle, Speichel, Körperflüssigkeiten und Vaginalflüssigkeiten.

Metronidazol passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt weniger als 10 %.

Biotransformation

Metronidazol wird zu zwei Stoffwechselprodukten metabolisiert, die 10-30 % der antibakteriellen Wirkung der Ausgangsverbindung besitzen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 8-10 Stunden.

Ca. 60-80 % des Stoffes werden im Urin ausgeschieden, davon etwa 20 % unverändert. Hierdurch färbt sich der Urin rot oder braun.

Eine geringe Menge Metronidazol (6-15 %) wird im Kot ausgeschieden.

Metronidazol lässt sich durch Hämodialyse schnell eliminieren, durch die die Halbwertszeit auf 2,5 Stunden sinkt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Metronidazol zeigte bei Bakterien *in vitro* eine mutagene Wirkung.

In *In-vivo*-Tests führte Metronidazol bei Mäusen, die intraperitoneal bzw. oral Metronidazol in Dosierungen von bis zu 1500 bzw. 2000 mg/kg erhielten, nicht zur Bildung von Mikrokernen in polychromatischen Erythrozyten im Knochenmark. In diesen Dosierungen ließen sich keine eindeutigen Anzeichen klinischer Toxizität beobachten.

In Lymphozytenkulturen aus menschlichem Peripherblut induzierte Metronidazol auch in den höchsten getesteten Konzentrationen von 10 mM mit oder ohne metabolische Aktivierung keine chromosomalen Anomalien.

Das krebserregende Potenzial von oralem Metronidazol wurde bei Ratten, Mäusen und Hamstern untersucht. Diese Studien zeigten, dass oral verabreichtes Metronidazol die Fallinzidenz von Lungentumoren bei Mäusen und von anderen Tumoren, einschließlich Lebertumoren, bei Ratten erhöhte. Im Gegensatz dazu ließen sich diese Ergebnisse in zwei Karzinogenitätsstudien an Hamstern über deren Lebensdauer nicht bestätigen. Eine Studie ergab eine signifikante Zunahme von UV- induzierten Hauttumoren bei athymischen Mäusen, die intraperitoneal mit Metronidazol behandelt wurden (15 µg/g Körpergewicht täglich für 28 Wochen).

Reproduktionstoxizität

Tierversuche an Ratten und Kaninchen haben keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

Nach wiederholter Gabe von Metronidazol über 26-80 Wochen kam es bei Ratten nur bei hohen Dosierungen zu Hoden- und Prostatadystrophie.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Dinatrium-Phosphat-Dodekahydrat (zur pHAnpassung)

Citronensäuremonohydrat (zur pHAnpassung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Behältnis besteht aus Low-Density-Polyethylen (LDPE) ohne Zusatzstoffe. Das Behältnis wird in einem kontinuierlichen, integrierten Arbeitszyklus ausgeformt, befüllt und verschlossen, wobei die Blow-Fill-Seal-Technologie zum Einsatz kommt. An der Außenseite des Behältniskopfes wird eine Gummischeibe mit einem Polyethylendeckel angebracht. Dieser Deckel ist als Deckel mit zwei Anschlüssen konzipiert: ein Anschluss für die Zugabe von Arzneimitteln und ein Anschluss für die Infusionsleitung.

Eine Packung enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.

1 x 100 ml, 10 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

Keine besonderen Anforderungen. Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu beseitigen. Nur verwenden, wenn die Lösung klar und farblos oder leicht gelblich und das Behältnis sowie der Verschluss unbeschädigt sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry

9th km National Road Trikala – Larisa,
Taxiarches, Trikala, 42100, Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

137833

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.08.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.