ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol BRADEX 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml Infusionslösung enthalten 500 mg Metronidazol.
Jeder ml Infusionslösung enthält 5 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 13,51 mmol (oder 310,58 mg) Natrium pro 100 ml.

Jeder ml Infusionslösung enthält 0,14 mmol (3,11 mg) Natrium.

Dies ist bei Patienten mit kontrollierter Natriumdiät zu berücksichtigen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, frei von sichtbaren Partikeln, farblose bis schwach gelbliche wässrige Lösung

pH: 4,5 – 6,0

Osmolalität: 270 – 310 mOsmol/Kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metronidazol BRADEX 5 mg/l Infusionslösung ist bei Erwachsenen und Kindern zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionen indiziert, bei denen empfindliche anaerobe Mikroorganismen festgestellt wurden oder vermutet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Die Prophylaxe von postoperativen Infektionen, bei denen anaerobe Bakterien als ursächliche Pathogene (gynäkologische und intraabdominale Operationen) zu erwarten sind
- Die Behandlung von Peritonitis, Hirnabszess, nekrotisierender Pneumonie, Osteomyelitis, puerperaler Sepsis, Beckenabszess und postoperativen Wundinfektionen, aus denen pathogene Anaerobier isoliert wurden.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen auftritt.

Bei einer gemischten aeroben und anaeroben Infektion sind zusätzlich zu Metronidazol BRADEX Antibiotika anzuwenden, die für die Behandlung der aeroben Infektion geeignet sind.

Eine prophylaktische Anwendung ist immer vor Operationen mit einem hohen Risiko anaerober Infektionen (gynäkologische und intraabdominale Operationen) angezeigt.

- Schwere intestinale und hepatische Amöbiasis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Folgende Dosierungsrichtlinien sind zu beachten:

Erwachsene und Jugendliche:

Amöbiasis

1,50 g pro Tag (500 mg 3-mal täglich, intravenöse Infusion).

Bei hepatischer Amöbiasis muss im Abszess-Stadium der Abszess begleitend mit einer Metronidazol-Behandlung ausgeräumt werden.

Dauer der Behandlung: 5 – 10 Tage

Behandlung anaerober Infektionen

500 mg (100 ml) alle 8 Stunden. Alternativ können auch 1000 mg – 1500 mg als tägliche Einzeldosis gegeben 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, wobei eine Behandlungsdauer von 10 Tagen normalerweise nicht überschritten werden soll (siehe auch Abschnitt 4.4).

Prophylaxe gegen postoperative Infektionen verursacht durch anaerobe Bakterien:

500 mg mit abgeschlossener Verabreichung bis spätestens ca. 1 Stunde vor Operationsbeginn. Diese Dosis wird nach 8 und 16 Stunden wiederholt.

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche

Amöbiasis

35 – 50 mg/kg Körpergewicht/Tag intravenös verabreicht, aufgeteilt in 3 Dosen über 5 -10 Tage. Eine maximale Gesamtdosis von 2400 mg/Tag darf nicht überschritten werden.

Bei hepatischer Amöbiasis muss im Abszess-Stadium der Abszess begleitend mit einer Metronidazol-Behandlung ausgeräumt werden.

Behandlung anaerober Infektionen

- Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (8 Wochen bis 12 Jahre):

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.

- Neugeborene und Säuglinge (unter 8 Wochen):
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 unter 40 Wochen kann eine Akkumulation von Metronidazol während der ersten Lebenswoche auftreten, deshalb ist die Konzentrationen von Metronidazol im Serum vorzugsweise nach ein paar Tagen Therapie zu überwachen.

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 7 Tage.

Prophylaxe gegen postoperative Infektionen verursacht durch anaerobe Bakterien:

- Kinder unter 12 Jahren:
20 – 30 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis 1 – 2 Stunden vor der Operation
- Neugeborene mit einem Gestationsalter unter 40 Wochen:
10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis vor der Operation

Patienten mit Niereninsuffizienz

Für diese Patientengruppe stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. Diese Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2.)

Bei Patienten unter Hämodialyse ist die herkömmliche Dosis Metronidazol an Dialysetagen nach der Hämodialyse einzuplanen, um den Verlust von Metronidazol während des Verfahrens zu kompensieren.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich einer intermittierenden Peritonealdialyse (IDP) oder einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) unterziehen, ist keine routinemäßige Dosisanpassung erforderlich.

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).

Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie ist die Tagesdosis auf ein Drittel zu reduzieren und einmal täglich zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Der Inhalt der Flasche muss langsam i.v. infundiert werden, d.h. 100 ml über mindestens 20 Minuten, normalerweise über eine Stunde.

Gleichzeitig verschriebene Antibiotika sind gesondert zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metronidazol oder andere Nitroimidazol-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regelmäßige klinische Überwachung und Laboruntersuchungen (einschließlich großem Blutbild) werden in Fällen von hochdosierter oder längerer Behandlung, im Falle von

Vorläufern der Blutdyskrasie, bei schwerer Infektion und bei schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.

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

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

Wegen der Gefahr einer Verschlimmerung soll 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 BRADEX 5 mg/ml Infusionslösung 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 *Clostridioides 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 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 soll 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.

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

Dieses Arzneimittel enthält 310,58 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 15,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen

Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

Störung von Labortests

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 Nicotinamidadenindinukleotid (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.

Patienten sollen gewarnt werden, dass Metronidazol den Urin dunkel färben kann.

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 Patientengruppe soll Metronidazol nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und dann verwendet werden, falls keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Vor dem Therapiebeginn sowie während und im Anschluss an die Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden, bis sich die Leberfunktion wieder im normalen Bereich befindet bzw. bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Falls die Leberwerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, soll das Arzneimittel abgesetzt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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-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 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 einer gleichzeitigen Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol besteht das Risiko für einen Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin. Häufige Kontrollen der Ciclosporin- Serumkonzentration und des Serum-Kreatinins sind erforderlich.

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 Metronidazol mit Lithium-Salzen ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentrationen im Serum beobachtet wurde. Die Lithiumbehandlung soll vor der Verabreichung von Metronidazol reduziert oder abgesetzt werden. Die Plasmakonzentrationen von Lithium, Kreatinin und Elektrolyten sollen bei Patienten unter Behandlung mit Lithium überwacht werden, während sie Metronidazol erhalten.

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

Metronidazol hemmt die Verstoffwechslung 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 BRADEX 5 mg/ml Infusionslösung darf 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 darf Metronidazol BRADEX 5 mg/ml Infusionslösung zur Behandlung anderer Infektionen ebenfalls nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Da Metronidazol in die Muttermilch übergeht, ist bei einer Behandlung während der Stillzeit das Stillen zu unterbrechen. Auch nach Behandlungsende darf aufgrund der langen Halbwertszeit von Metronidazol 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

Patienten müssen vor der Möglichkeit des Auftretens von Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrung, Halluzinationen, Krämpfe oder vorübergehenden Sehstörungen gewarnt

werden und es muss ihnen geraten werden, kein Fahrzeug zu lenken oder keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

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.

Für die folgende List für die Beschreibung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$), Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Sehr selten: ($< 1/10.000$), Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Superinfektionen mit Candida (z. B. genitale Infektionen)	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			Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie. Siehe Abschnitt 4.4.	Leukopenie, aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems		Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, bis hin zum anaphylaktischen Schock. (Siehe Abschnitt 4.4.)		Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ weiter unten), Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen			Psychotische Störungen, einschließlich Verwirrheitszustände, Halluzination	Depression
Erkrankungen des Nervensystems			Enzephalopathie, Fieber, Kopfschmerzen, Störungen von Sicht und Bewegung, Ataxie, Dysarthrie, Schwindel, Benommenheit, Krämpfe.	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, soll der behandelnde Arzt sofort informiert werden. Siehe Abschnitt 4.4.
Augenerkrankungen			Sehstörungen, z. B. Doppelsehen, Kurzsichtigkeit	Okuläre Krise, Optikusneuropathie / Neuritis

				(Einzelfälle)
Herzerkrankungen		EKG-Veränderungen wie eine Abflachung der T-Welle.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Glossitis und Stomatitis, Aufstoßen mit bitterer Geschmacksempfindung, Magendrücken, metallischer Geschmack, belegte Zunge. Dysphagie (verursacht durch zentralnervöse Wirkungen von Metronidazol).
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnorme Werte von Leberenzymen und Bilirubin Hepatitis, Gelbsucht, Pankreatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Allergische Hautreaktionen, z. B. Pruritus, Urtikaria Stevens-Johnson Syndrom	Toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der			Auftreten von	

Nieren und Harnwege			dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis) nach intravenöser Anwendung, Schwächegefühl, Fieber

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

Kinder und Jugendliche

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

Symptome

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

Orale Einzeldosen von Metronidazol bis zu 12g wurden bei Selbstmordversuchen und versehentlichen Überdosierungen berichtet. Die Symptome beschränkten sich auf Erbrechen, Ataxie und leichte Desorientierung.

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

Wirkmechanismus

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

Metronidazol wirkt konzentrationsabhängig. Die Wirksamkeit von Metronidazol hängt hauptsächlich vom Quotienten aus der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) ab, die für den betreffenden Mikroorganismus relevant ist.

Breakpoints (Grenzwerte)

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

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 13.1, June 2023*) Breakpoints trennen empfindliche (S) von resistenten Organismen (R) wie folgt:

Erreger	empfindlich	resistenten
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹ Die Breakpoints basieren auf epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFFs), die Wildtyp-Isolate von denen mit reduzierter Empfindlichkeit unterscheiden.

Liste der empfindlichen und resistenten Mikroorganismen

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridioides difficile</i> [°]
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]
<i>Porphyromonas spp.</i> [°]
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> [°]

<i>Bacteroides fragilis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobe Mikroorganismen

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
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

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

Δ Nur bei Penicillin-Allergie

Mechanismus der Resistenzentwicklung gegen Metronidazol

Der Mechanismus der Resistenzbildung gegen Metronidazol ist bisher nur teilweise bekannt. Stämme von *Bacteroides*, die resistent gegen Metronidazol sind, besitzen Nitroimidazol-Reduktasen- kodierende 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 sollen 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, soll 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 Resorption:

Metronidazol wird leicht aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert und die orale Bioverfügbarkeit beträgt > 90%. Infolgedessen führt die gleiche mg Dosis zu einer ähnlichen Exposition (AUC) beim Wechsel zwischen intravenöser und oraler Dosierung.

Metronidazol BRADEX 5 mg/ml Infusionslösung wird mittels intravenöser Infusion verabreicht. Daher beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %.

Verteilung:

- Die intravenöse Injektion von 500 mg Metronidazol führt, nach einer einzelnen Infusion, zu einem mittleren Maximum von 18 µg pro ml am Ende einer 20-minütigen Infusion.
- Wiederholte Anwendung alle 8 Stunden führt zu einem identischen mittleren Maximum.
- Anwendung alle 12 Stunden führt zu einem mittleren Maximum von 13 µg pro ml.
- Die Plasmahalbwertszeit beträgt 8 bis 10 Stunden.
- Die Plasmaproteinbindung ist niedrig: weniger als 10 Prozent.
- Die Diffusion ist schnell und umfangreich in: Lunge, Nieren, Leber, Haut, Galle, Zerebrospinalflüssigkeit, Speichel, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret.

Metronidazol durchdringt die Plazentabarriere und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation:

Es werden zwei nicht-konjugierte Metaboliten produziert, die eine antibakterielle Aktivität aufweisen (10-30 Prozent).

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.

Der Metabolismus erfolgt überwiegend über mikrosomale Cytochrom-P 450-Oxidase in der Leber.

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.

Merkmale in speziellen Patientengruppen:

Niereninsuffizienz verzögert die Ausscheidung nur in einem unerheblichen Maß. Die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol bleibt bei Nierenversagens unverändert, allerdings scheiden diese Patienten die Metaboliten von Metronidazol nicht aus. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Eine verzögerte Plasma-Clearance und eine verlängerte Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 h) sind bei schweren Lebererkrankungen zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 12 Monate eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Metronidazol hat nach Nitroreduktion eine mutagene Wirkung auf Bakterien, jedoch ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung an Säugetierzellen *in vitro* und *in vivo*. Zusätzlich ergaben Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, keinen relevanten Hinweis auf DNA-schädigende Wirkungen.

Es gibt Hinweise auf tumorerzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung (des 3,1-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1.500 mg /Tag) 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 (des 14,2 bis 28,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1.500 mg /Tag).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Citronensäure-Monohydrat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.
Nach dem ersten Öffnen sofort verwenden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus, soll das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerzeit und Lagerbedingungen während des Gebrauchs beim Anwender und soll normalerweise 24 Stunden bei 2-8°C nicht überschreiten, sofern nicht unter kontrollierten und validierten Bedingungen verdünnt wurde

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml –Polypropylenflaschen (Blow-Fill-Seal) mit einer geformten Plastikkappe mit einer Gummidichtung und einem Zugring oder mit einer Plastikkappe mit eingebetteten Elastomeren (Twin-Ports).

Packungsgrößen mit 10, 20 oder 24 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Unbenutzte Lösung muss verworfen werden.

Nur unversehrte Behälter verwenden.

Nicht verwenden, wenn die Lösung sichtbare Partikel enthält, oder trüb ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BRADEx S.A.
27 Asklipiou,
145 68 Kryoneri
Griechenland
T.: +30 2106221801, +30 2106220323,
F: +30 2106221802

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138762

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08/03/2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28/06/2023

10. STAND DER INFORMATION

27/11/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.