

第9号

出典：Metronidazole Fresenius（ドイツでの商品名）の医薬品添付文書
全文訳 点滴用メトロニダゾールを臓器移植時に感染予防
として1日1500mgを静脈内に点滴注射

抗生物質として使用

Metronidazol Fresenius

(抗生物質)

使用説明書 (医薬品添付文書)

Metronidazol Fresenius

- ① 組成 液量 100 ml
薬効成分：メトロニダゾール 500 mg
その他の成分：塩化ナトリウム
 リン酸 1 水素ナトリウム + 12H₂O
 クエン酸 + 1 H₂O
 注射用水
電解質 : ナトリウムイオン 135 mmol / l
 塩素イオン 126.6 mmol / l
 リン酸イオン 4.2 mmol / l
浸透圧 (理論値) : 297 mosm / l

- ② 包装 点滴用液 100ml の入った 点滴用ガラス瓶

- ③ 原材料或は薬効分類 抗生物質

- ④ 製薬業者の名称及び住所

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v. d. H
Tel. : 06172 / 608-0

- ⑤ 適用領域

嫌気性菌が原因菌として同定されているか、又は推定されている感染症の治療。

特に *Bacteroides fragilis* 及び他の *Bacteroides* 属、並びにその他のメトロニダゾールに感受性を有する細菌、例えば *Fusobacteria*、*Eubacteri*、*Clostridia* 及びその他の嫌気性球菌類。

本剤は、また、胃-腸管系の感染症、結腸の外科的縫合術後、腹膜炎、骨盤腔の化膿性疾患 (膿瘍、蜂窩織炎)、女性生殖器系統の感染 (例えば、子宮摘出その他の婦人科領域の縫合術後など)、産褥熱にも適応を有する。

Metronidazol Fresenius

本剤は、また、胃-腸管系、或は女性生殖器系に由来した敗血症、壞疽性肺炎、脳膿瘍、骨髓化膿症、及び心内膜炎に対しても適応がある。

点滴用製剤である本剤は以下の場合に特に適している。

— 嫌気性菌による重篤な感染症。

— メトロニダゾールの錠剤の摂取が不適當、或は不可能な場合。

— 既に感染がおこってしまっている腹膜炎、横隔膜下腔の化膿性疾患（横隔膜下膿瘍）、骨盤腔膿瘍、或は、これが疑われる手術に際しての予防的投与。

— 縫合手術に際して嫌気性菌による汚染が予想される場合、例えば、胃-腸管系、女性生殖器系、口-咽頭腔の手術時感染などの予防的投与。

⑥ 禁忌 生命に関るような疾患で本剤が禁忌になっているものはない。

トリコモナス症：妊娠初期 1/3 にある妊婦への投与は禁止されている。妊娠中期及び後期各 1/3 の妊婦への投与は、他に代替が無く、しかもどうしても必要な場合に限って慎重に実施すること。授乳期間中は、投与を止めるか授乳を中断するかのいずれかを選択すること。

以下の事項には特に注意すること：

— 本剤による治療は 10 日を超えて続けないこと。投与期間についての制限は厳守すること。但し、特別の理由がある場合には投与期間を延長することが出来る。

本剤による治療は可能な限り 1 回に止めるべきであるが、特別の理由がある場合に限り反復することが出来る。

— ニトロイミダゾール系化合物に対して、顆粒球減少症などの過

Metronidazol Fresenius

敏症を有する人については慎重に投与すること。

一髄膜の炎症性疾患では、本薬が高濃度に脳脊髄液中に移行する結果として末梢神経障害を起こすことがあること。

⑦ 使用上の注意並びに警告

本剤の使用は10日以内に止めること。但し、特別の理由がある場合に限っては延長することが出来ること

治療は出来る限り1回に止めること。

投与期間の制限の必要性は以下の理由による：

ある条件下でヒトの胚細胞に障害の起こる可能性が否定できないこと、及び動物実験である種の腫瘍の発生が軽度増加すること。

⑧ 薬物相互作用

メトロニダゾールは血液凝固系に作用する薬剤（ワルファリンタイプの抗凝固剤）の血中濃度に影響を及ぼす可能性を有する。この種の薬剤を投与されている患者に本剤を同時に投与する際には、抗凝固剤の容量の変更が必要な場合がある。というのは、メトロニダゾールによって同時に投与している凝固阻害薬の薬効が強まる為である。

アルコール（エタノール）の同時摂取は避けなければならない。アルコールを同時に摂取すると、顔面や頸部の皮膚の発赤、悪心、嘔吐、頭痛、眩暈などの不快な現象が現れることがある。

アルコールを嫌いにする為の薬剤、ディスルフィラムとの併用では、精神錯乱やある種の精神障害（サイコーシス）をおこすことがある。

ある種の躁鬱症の治療に用いられている薬物リチウムを含む薬剤との同時投与は、その後にリチウムの血中濃度の上昇（震顫や痙攣発作を伴うリチウム中毒の危険性）が認められているの

Metronidazol Fresenius

で注意が必要である。

バルビタール系薬物（ヘキソバルビタールやフェノバルビタール）
或はフェニトインを含有する薬剤との同時投与では、メトロニダ
ゾールの薬効が低下する。

シメチジン含有薬剤との同時投与は、ときにメトロニダゾールの
排泄を阻害し、その為にメトロニダゾールの効果が強くなる場合
がある。

インシュリンや経口糖尿病薬との相互作用についてはこれまで報
告がない。

メトロニダゾールとサルファ剤又は抗菌剤との相互作用或は副作
用についての臨床評価は未だ確立していない。

メトロニダゾールとテトラサイクリン、スピラマイシン、クリン
ダマイシン、アシルウレイドペニシリン、及びリファンピシリン
との間には、適度の相乗効果のあることが確認されている。

ナリディキ酸とメトロニダゾールとの間には明らかな相乗作用が
存在する。

実験室レベル (in vitro) の研究であるが、アンピシリン、ストレ
プトマイシン、ゲンタマイシン、及びフシジン酸のいずれかとメ
トロニダゾールを同時に作用させても拮抗作用の存在は認められ
ていない。

これまでに拮抗作用が見られたという事例はない。50%有効量を
指標にした動物試験の結果では、メトロニダゾールはノボピオシ
ン、セファレキシン、クロラムフェニコール、リファンピシン、
ナリディキシジン酸、或はコトリモキサゾールのいずれとも拮抗作
用を示さないことが確認されている。

⑨ 用法用量

用量に関する指示事項

Metronidazol Fresenius

特段の指示のない限り下記の標準用量に従うこと

〔嫌気性菌による感染症〕

—成人及び12才以上の子供—

1日用量:体重を70kgとして、本剤300ml¹を1日1回、又は100ml
づつ1日3回、5ml/minの速度でゆっくりと点滴静注する。

体重1kgあたりのメトロニダゾールの投与量は22.5mg/kg/day。

—12才未満の子供—

メトロニダゾールの用量は、22.5mg/kg/dayを基準に体重を考
慮して1日投与量を算出し、5ml/minの速度でゆっくりと点滴
静注する。

〔術前/術後の処置〕

手術に関連して投与する場合には、本液100ml~300ml、メトロ
ニダゾール換算で0.5~1.5g、を手術の直前に5ml/minの速度
でゆっくりと点滴静注する方法が推奨されている。

〔警告〕

重篤な腎機能障害（腎不全）患者では、胆汁を經由して糞便中に
排泄されるメトロニダゾールの量が増加する。

腎機能廃絶（無尿）患者の場合には、メトロニダゾールの投与量
を400~500mg、12時間毎の投与に減量すべきである。

〔他剤との混注に関する指示〕

本剤は、生理食塩液、ブドウ糖—塩類溶液、5%ブドウ糖液、塩
化カリウム溶液（20mmol, 40mmol）、リンゲル液と混合して
静脈内に点滴投与することが出来る。

投与期間

本剤による治療の1クールは10日以内に終了しなければならない。
但し、はっきりした理由の有る特別なケースでは、治療期間を延
長することが出来る。

治療は可能な限り1回に止めるべきであるが、特に必要な場合に

Metronidazol Fresenius

は反復投与することが出来る。

投与期間の制限は厳守しなければならない：

その理由は、本剤に遺伝子障害性（変異原性）と腫瘍惹起性（発がん性）が認められている為である。 ！

⑩ 使用中のトラブルに対する処置と用量の変更

投与が静脈内である事を考えるとメトロニダゾールが規定量をこえて投与されることは現実には起こりえない。

もし副作用が見られた場合には、その重篤度に配慮して投与量の減量を行う。

アレルギー症状が見られた場合には、その重篤度に合わせて、投与量の減量を行うと共に、補助療法として抗ヒスタミン剤、必要があれば副腎皮質ホルモン（例えばプレドニゾン 100mg iv）の投与を開始する。

アナフィラキシーに対しては、高用量の皮質ステロイド（プレドニゾン 1g など）の静注と、併せてショックに対する治療（酸素吸入、アドレナリンの点滴、蘇生術）などの処置を行う。

⑪ 副作用

ときに、胃-腸間の障害（げっぷ、舌苔、胃部圧痛、ごく稀に悪心、嘔吐など）が認められている。

ときに、眠気、眩暈、頭痛、運動失調（アタキシア）が報告されている。

ごく稀に、暗色（メトロニダゾールの代謝物の色）尿の排泄が見られるが、危険なものではない。

例外的ではあるが、アレルギー症状、例えば掻痒、皮膚発疹、アナフィラキシーが認められる。

ごく稀にはあるが、極めて高い用量を投与した際、或は長期に亘る投与の後に、ごく稀にはあるが末梢神経の異常が報告されている。この症状は投与量を減らすか投与を中止することによって軽減する。通常では、静脈内投与は短期間で終わり、続いて経

Metronidazol Fresenius

口錠に切り替えるので、上述の副作用は集中的な治療、或は極めて長期の経口錠による治療に限ったものであり、その意味で通常の静脈内投与では心配の必要がない。

高用量を用いた治療を長期に行っている場合には、白血球の産生にたいする本薬の抑制作用を完全に否定することが出来ないので、患者の血液像のチェックを行うことが賢明である。

⑫ 保管に関する指示及び有効期限の表示

有効期限は瓶のラベルに印刷されている。

有効期限を過ぎたものは使用しないこと。

内容液が透明で容液に損傷の無いものだけを使用すること。
遮光下に保管すること。

⑬ 医薬品添付文書の作成/改訂

1999年6月

Fresenius Kabi

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v. d. H.

注射液



GEBRAUCHSINFORMATION

Metronidazol Fresenius

- ① **Zusammensetzung** 100 ml enthalten:
Arzneilich wirksame Bestandteile:
Metronidazol 500 mg
Sonstige Bestandteile:
Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat 12 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke
Elektrolyte:
Na⁺ 135 mmol/l
Cl⁻ 126,6 mmol/l
PO₄⁻⁻⁻ 4,2 mmol/l
theoretische Osmolarität: 297 mosm/l
- ② **Darreichungsform und Inhalt** Infusionslösung; Glasflasche mit 100 ml Inhalt.
- ③ **Stoff- oder Indikationsgruppe** Antibiotikum
- ④ **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers** Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v. d. H.
Tel.: 0 61 72/6 08-0
- ⑤ **Anwendungsgebiete** Behandlung von Infektionen, bei denen unter Luftabschluß wachsende (anaerobe) Bakterien identifiziert oder vermutet werden. Insbesondere kommen Bacteroides fragilis und andere Bacteroides-Stämme infrage sowie andere gegen Metronidazol empfindliche Stämme, z. B. Fusobacterja, Eubacteria, Clostridia und andere unter Luftabschluß wachsende Kokken.
Metronidazol Fresenius wurde u.a. erfolgreich eingesetzt bei Infektionen des Magen-Darm-Traktes, nach operativen Eingriffen am Grimmdarm (Kolon), bei Bauchfellentzündungen (Peritonitis), bei eitrigen Erkrankungen des Beckenraumes (Abszesse, Phlegmonen), bei Infektionen des weiblichen Genitaltraktes (z.B. nach Hysterektomie und anderen gynäkologischen Eingriffen) sowie Kindbettfieber.

-/-

Metronidazol Fresenius findet ferner Anwendung bei Sepsis, insbesondere, wenn sie vom Magen-Darm-Trakt oder vom weiblichen Genitaltrakt ausgeht, sowie bei Lungenentzündungen mit Gewebseinschmelzungen (nekrotisierenden Pneumonien), Gehirnabszessen, Knochenmarkseiterungen und Herzinnenhautentzündung (Endokarditis).

Metronidazol Fresenius ist angezeigt besonders

- bei schweren Infektionen mit unter Luftabschluß wachsenden Bakterien (Anaerobiern),
- bei unmöglicher oder nicht angezeigter Gabe von Metronidazol-Tabletten,
- zur Operationsvorbereitung, besonders dann, wenn schon Infektionen wie Bauchfellentzündung (Peritonitis) oder eitrige Erkrankungen des Raumes unter dem Zwerchfell (subphrenischer Abszeß) oder des Beckens (Abszesse) bekannt sind oder vermutet werden,
- zur Operationsvorbereitung von Eingriffen, bei denen eine Verseuchung (Kontamination) mit unter Luftabschluß wachsenden Bakterien (Anaerobiern) zu erwarten ist, z. B. aus dem Magen-Darm- und weiblichen Genitalbereich sowie aus dem Mund-Rachenraum.

6 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für die Anwendung von Metronidazol Fresenius bei vitaler Indikation bestehen nicht. Bei Trichomoniasis darf Metronidazol Fresenius im 1. Drittel einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des 2. und letzten Drittels einer Schwangerschaft ist bei strengster Indikation die Therapie mit Metronidazol Fresenius möglich. Während der Stillzeit sollte entweder das Stillen unterbrochen oder das Medikament abgesetzt werden.

Folgende Hinweise müssen außerdem beachtet werden:

- Eine Behandlung mit Metronidazol Fresenius darf 10 Tage nicht überschreiten. Die Begrenzung der Behandlungsdauer muß streng eingehalten werden. Nur im begründeten Einzelfall kann die Therapiedauer verlängert werden. Die Therapie sollte möglichst selten und nur bei gesicherter Indikation wiederholt werden.



-
-
- Bei Überempfindlichkeit gegen Nitroimidazolderivate sowie bei Granulozytopenie ist Metronidazol Fresenius mit der angebrachten Vorsicht anzuwenden.
 - Bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen geht Metronidazol besonders gut in den Cerebrospinalliquor über und kann dann zu peripheren Neuropathien führen.

⑦ **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise**

Die Behandlung mit Metronidazol Fresenius darf 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden. Die Begrenzung der Anwendungsdauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen unter bestimmten Bedingungen nicht ausschließen läßt und weil in tierexperimentellen Studien eine leichte Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

⑧ **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Metronidazol kann die Serumkonzentration von Arzneimitteln zur Beeinflussung der Blutgerinnung (Antikoagulantien vom Warfarin-Typ) beeinflussen. Patienten, die mit derartigen Arzneimitteln gleichzeitig behandelt werden, müssen gegebenenfalls neu eingestellt werden, weil durch Metronidazol die Blutgerinnungshemmende Wirkung dieser Medikamente verstärkt wird.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol (Ethanol) ist zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen wie z. B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel auftreten können.

Die Gabe des Alkohol-Entwöhnungsmittels Disulfiram kann zu Verwirrheitszuständen und bestimmten Geistesstörungen (Psychosen) führen.

Die Gabe von Arzneimitteln mit Lithium (Wirkstoff, der bei bestimmten Formen euphorischer oder bedrückter Verstimmung [manisch-depressive Zustände] gegeben wird) ist Vorsicht geboten, weil hiernach ein Ansteigen des Lithiums im Blut beobachtet wurde (Gefahr einer Lithiumvergiftung mit Zittern und Krampfanfällen).

Eine Wirkungsverminderung von Metronidazol tritt ein bei Gabe von Barbituraten (Hexobarbital oder Phenobarbital) und bei Gabe von Medikamenten mit Phenytoin).



Arzneimittel mit Cimetidin können in Einzelfällen die Ausscheidung von Metronidazol beeinträchtigen und so die Wirkung von Metronidazol verstärken.

Wechselwirkungen mit Insulin oder oralen Antidiabetika wurden bisher nicht bekannt.

Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen bei Kombination von Metronidazol mit getrennt zu verabreichenden Sulfonamiden bzw. Antibiotika wurden klinisch bisher nicht festgestellt.

Mäßige gleichsinnige (synergistische) Wirkung von Metronidazol mit Antibiotika wie Tetracyclin, Spiramycin, Clindamycin, Acylureido-Penicillinen und Rifampicin wurde festgestellt.

Nalidixinsäure und Metronidazol zeigen deutliche synergistische Beeinflussung.

Ohne gegenseitige Beeinflussung bleiben im Laborversuch (in vitro) die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol mit Ampicillin, Streptomycin, Gentamycin und Fusidinsäure.

Gegensätzliche (antagonistische) Wirkung zeigte sich in keinem Fall. Bei Prüfungen an Tieren (Wirkdosis 50%) konnte kein Antagonismus von Metronidazol und Novobiocin, Cephalexin, Chloramphenicol, Rifampicin, Nalidixinsäure sowie Cotrimoxazol festgestellt werden.

9 **Dosierungsanleitung,
Art und Dauer der
Anwendung**

Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Infektionen mit anaeroben Erregern

- Erwachsene und Kinder über 12 Jahren

Tagesdosis: 1 x täglich 300 ml Infusionslösung oder 3 x täglich 100 ml Metronidazol Fresenius für ein Körpergewicht von ca. 70 kg als langsame intravenöse Infusion von 5 ml Infusionslösung/Minute, entsprechend 22,5 mg Metronidazol/kg Körpergewicht/Tag.

- Kinder unter 12 Jahren

Tagesdosis: Die auf der Berechnungsgrundlage von 22,5 mg Metronidazol/kg Körpergewicht/Tag zu errechnende Dosis wird 1 x täglich als langsame intravenöse Infusion von 5 ml Infusionslösung/Minute gegeben.

Behandlung vor oder nach Operationen

Zur perioperativen Behandlung empfiehlt sich eine einmalige langsame intravenöse Infusion (5 ml Infusionslösung/Minute) von 100 bis 300 ml Metronidazol Fresenius entsprechend 0,5 bis 1,5 g Metronidazol unmittelbar vor Operationsbeginn.

Hinweis:

Metronidazol wird bei verschiedenen starker Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz) vermehrt über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bei Nierenversagen (Anurie) sollte die Dosierung auf 400–500 mg Metronidazol im 12stündigen Intervall herabgesetzt werden.

Art der Anwendung

Metronidazol Fresenius sollte als langsame intravenöse Infusion (5 ml/Minute) gegeben werden. Die gleichzeitige, aber getrennt zu verabreichende parenterale Gabe geeigneter Antibiotika ist möglich.

Hinweis zur kombinierten Infusionsbehandlung

Metronidazol Fresenius kann auch als intravenöse Infusion zusammen mit physiologischer Natriumchloridlösung, Glucose-Salz-Lösungen, 5%iger Glucoselösung, Kaliumchloridlösungen (20 mmol, 40 mmol) und Ringerlösung gegeben werden.

Dauer der Anwendung

Eine Behandlung mit Metronidazol Fresenius darf 10 Tage nicht überschreiten. Nur im begründeten Einzelfall kann die Therapiedauer verlängert werden.

Die Therapie sollte möglichst selten und nur bei gesicherter Indikation wiederholt werden.

Die Begrenzung der Anwendungsdauer muß streng eingehalten werden, weil die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß Metronidazol Fresenius erbgutschädigend (mutagen) und krebsauslösend (karzinogen) wirkt.

10

Anwendungsfehler und Überdosierung

Bei intravenöser Gabe ist eine Überdosierung von Metronidazol praktisch nicht möglich. Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte, nach Abwägung deren Schweregrades, das Medikament abgesetzt werden. Bei Auftreten von allergischen Erscheinungen sollte, je nach Schweregrad, das Medikament abgesetzt werden und eine begleitende Therapie mit Antihistaminika und eventuell Kortikosteroiden (z. B. 100 mg Prednisolon i.v.) eingeleitet werden. Anaphylaxien sollten mit



11 **Nebenwirkungen**

hochdosierter Kortikosteroidgabe i.v. (z. B. 1 g Prednison) und begleitender Schocktherapie (Sauerstoff, Adrenalin-Tropf, Reanimation) behandelt werden.

Magen-Darmstörungen (z. B. Aufstoßen, Zungenbelag, Magendrücken sowie, sehr selten, Übelkeit und Erbrechen) können in Einzelfällen auftreten.

In einigen Fällen wurde von Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie) berichtet.

Eventuelles Auftreten von dunklem Urin (Stoffwechselprodukt von Metronidazol) ist gefahrlos.

In Einzelfällen kann es zu allergischen Erscheinungen wie z. B. Juckreiz, Hautausschlägen und Anaphylaxien kommen.

Nach sehr hoher Dosierung oder nach Langzeitbehandlung wurde in einzelnen Fällen über periphere Nervenleiden berichtet, die nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung verschwanden. Da in der Regel nach wenigen Anwendungen von der intravenösen Gabe auf die Behandlung mit Tabletten umgestellt wird, sind die Nebenwirkungen, die unter intensiver bzw. sehr langer Behandlung mit Tabletten gelegentlich auftreten können, bei intravenöser Gabe nicht zu befürchten.

Eine Blutbildkontrolle ist bei langer, hochdosierter Anwendung ratsam, da unter diesen Gegebenheiten eine Wirkung auf das weiße Blutbild nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.

12 **Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit**

Das Verfalldatum dieser Flasche ist auf dem Etikett aufgedruckt. Verwenden Sie Metronidazol Fresenius nicht mehr nach diesem Datum!

Nur verwenden, wenn Lösung klar und Behältnis unbeschädigt.

Vor Licht geschützt aufbewahren!

Stand der Information Juni 1999

 **Fresenius
Kabi**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v. d. H.