

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trichex 500 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 112,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, oblonge Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Trichomonadeninfektionen der Frau und des Mannes
- Unspezifische Vaginitis durch Gardnerella vaginalis (Aminkolpitis)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Beide Partner nehmen entweder 2000 mg (= 4 Filmtabletten) als Einzeldosis oder 2-mal täglich 500 mg (1 Filmtablette) für eine Dauer von 5 bis 7 Tagen ein.

Eine konsequente Partnerbehandlung ist zur Vermeidung von Reinfektionen unbedingt erforderlich.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Eine Kontrolle der Blutspiegel von Metronidazol und seinen Metaboliten wird empfohlen.

Hämodialyse-pflichtige Patienten

Sowohl Metronidazol als auch die beiden Metaboliten sind gut dialysierbar.

Die Dialyseclearance 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 der Hämodialyse die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol stark verkürzt sein kann (z.B. auf ca. 3 Stunden), ist nach der Dialyse unter Umständen eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Leberinsuffizienz müssen Dosis und Dosisintervalle entsprechend dem Grad der Funktionsstörung angepasst werden.

Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Bei Ileostomie-Patienten wird eine Dosisreduktion auf $\frac{2}{3}$ der Normaldosis empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 70 Jahre beobachtet man oft eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und höhere Blutspiegel von Metronidazol, auch dann, wenn sowohl Leber- als auch Nierenfunktion intakt sind. In diesen Fällen ist eine Reduktion der Standarddosis empfehlenswert.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (kein alkoholhaltiges Getränk) zu oder nach den Mahlzeiten einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitroimidazolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Störungen der Blutbildung (z.B. Leukopenie)
- Erkrankungen des Zentralnervensystems (z.B. Anfallsanamnese)
- Alkohol während der Behandlung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Hepatopathien ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei länger dauernder Behandlung mit Metronidazol (mehr als 10 Tage) sind Blutbildkontrollen (besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl) sowie Leber- und Nierenfunktionskontrollen durchzuführen. Außerdem sollte besonders auf periphere oder zentralnervöse Nebenwirkungen geachtet werden, wie z.B. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und Krampfanfälle. Eine eventuell erforderliche Therapiewiederholung sollte nicht vor 4 bis 6 Wochen erfolgen.

Die Behandlung mit Trichex oder einem anderen Nitroimidazol-haltigen Medikament darf in der Regel 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 Therapiedauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischem Schock) muss die Behandlung mit Trichex sofort abgebrochen werden, und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Beim Auftreten von zentralen oder peripheren neurologischen Symptomen (Konvulsionen, Ataxien, Parästhesien etc.) ist die Therapie abzubrechen. Ebenso sollte bei ausgeprägter Leukopenie oder 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. mit Vancomycin oral). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Während der Therapie mit Metronidazol ist jeglicher Alkoholgenuss zu vermeiden (Alkoholintoleranz).

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 Abschnitt 4.5.

Patienten, die eine orale Antikoagulantientherapie erhalten, müssen sorgfältig überwacht und eventuell neu eingestellt werden.

Der Behandlungstermin ist so zu wählen, dass in diese Zeit keine Menstruation fällt.

Die Patienten sind über die erforderlichen Hygienemaßnahmen aufzuklären:

Bei Trichomoniasis darf ab Behandlungsbeginn 3 Tage lang kein Geschlechtsverkehr stattfinden, kein Alkohol getrunken und kein Bad genommen werden.

Eine konsequente Mitbehandlung des Partners ist zur Vermeidung einer Reinfektion unbedingt erforderlich. Die Patienten sind über die erforderlichen Hygienemaßnahmen aufzuklären (Unterwäsche und Handtücher sollen täglich gewechselt werden, die Bettwäsche nach Beendigung der Therapie. Die gebrauchte Wäsche soll ausgekocht werden.).

Fälle von schwerer Hepatotoxizität/akutem Leberversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang und sehr schnellem Auftreten nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden für Arzneimittel berichtet, die Metronidazol für die systemische Anwendung enthalten. Bei dieser Population darf Metronidazol daher nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse und nur dann verwendet werden, wenn keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Unmittelbar vor 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 ansteigen, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Patienten mit dem Cockayne-Syndrom sind anzuweisen, etwaige Symptome einer potenziellen Leberschädigung unverzüglich ihrem Arzt zu melden und die Einnahme von Metronidazol zu beenden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactoseintoleranz, mit Lapp-Lactasemangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Disulfiram

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Disulfiram wird die Wirkung von Disulfiram verstärkt, wodurch es zu Psychosen und Verwirrheitszuständen kommen kann.

Orale Antikoagulanzen

Metronidazol verstärkt die gerinnungshemmende Wirkung oraler Antikoagulanzen.

Cimetidin

Cimetidin kann den Metronidazol-Metabolismus in der Leber hemmen und dadurch zu höheren Metronidazol-Plasmaspiegeln führen.

Barbiturate und Phenytoin

Bei Langzeittherapie mit stark die mikrosomalen Enzyme stimulierenden Substanzen (z.B. Phenobarbital oder Phenytoin) kann die Pharmakokinetik von Metronidazol mitunter so

verändert werden, dass mit der üblichen Standarddosierung keine ausreichenden Konzentrationen der Wirksubstanz aufrecht erhalten werden können.

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.

Tacrolimus

Gleichzeitige Verabreichung mit Metronidazol führt zu einem Anstieg des Tacrolimus-Blutspiegels. Vermutet wird eine Hemmung der hepatischen Metabolisierung von Tacrolimus über CYP450 3A4. Der Tacrolimus-Blutspiegel und die Nierenfunktion sind daher häufig zu kontrollieren, insbesondere zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Metronidazol bei Patienten, die auf ihre Tacrolimus-Medikation stabil eingestellt sind.

Ciclosporin

Gleichzeitige Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol kann zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin führen. Daher sind häufige Kontrollen der Ciclosporin-Serumkonzentration und des Serum-Kreatinins erforderlich.

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.

Mycophenolat-Mofetil

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.

Aztreonam

Bei kombinierter Anwendung von Metronidazol und Aztreonam werden die maximalen Serumkonzentrationen von Aztreonam durch Metronidazol um ca. 10% erniedrigt.

Doxycyclin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metronidazol und Doxycyclin ist eine gegenseitige Wirkungsverstärkung gegen Anaerobier möglich.

Alkohol

Nach Alkoholkonsum kann es zu einem Antabus-artigen Erscheinungsbild mit Übelkeit, Erbrechen, Flush und Blutdruckabfall kommen. Ein veränderter Geschmack alkoholischer Getränke wurde ebenfalls berichtet.

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.

Zytostatika

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Zytostatika kann deren myelosuppressive Wirkung gesteigert werden.

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Lithium kann es zu erhöhten Lithium-Plasmaspiegeln kommen.

Antagonismen oder Wechselwirkungen mit anderen Antibiotika sind nicht bekannt.

Beeinflussung von Labortests

Metronidazol stört die spektrophotometrische Bestimmung von AST, ALT, LDH, Triglyceriden und Glucose. Es werden falsch niedrige Werte gemessen.

Metronidazol zeigt eine starke Absorption im Bereich der Wellenlänge, bei der NADH bestimmt wird. Dadurch können bei Anwendung von „continuous-flow“-Verfahren, die auf der Bestimmung der NADH-Abnahme am Endpunkt basieren, erhöhte Leberenzym-Konzentrationen erniedrigt werden.

Über ungewöhnlich niedrige Leberenzymwerte, einschließlich Nullwerte, wurde berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metronidazol wirkt mutagen bei Bakterien und kanzerogen bei einigen Nagetieren. Ein teratogener Effekt beim Menschen kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Da Metronidazol die Plazentaschranke überschreitet, darf es im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht systemisch angewendet werden; im zweiten und dritten Trimenon ist eine Anwendung bei strenger Indikationsstellung (Risikoabwägung) vertretbar.

Stillzeit

Da Metronidazol in die Muttermilch übertritt, sollte bei einer Behandlung während der Stillzeit das Stillen unterbrochen werden. Bei einer behandlungsbedürftigen Trichomoniasis in der Stillzeit sollte eine Einzeldosis Metronidazol verabreicht und das Stillen für mindestens 3 Tage unterbrochen werden.

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

Da Metronidazol verschiedene Störungen des Nervensystems und des Sehvermögens bewirken kann (siehe Abschnitt 4.8.), kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sprosspilzinfektionen (z.B. Candida) im Genitalbereich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Reversible Neutropenie, Granulozytopenie und Leukopenie

Sehr selten: Thrombozytopenie und aplastische Anämie

Nicht bekannt: Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Urtikaria, Exanthem, fixiertes Arzneimittelexanthem, Juckreiz, Arzneimittelfieber

Selten: Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom; derartige Reaktionen müssen unverzüglich behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression

Selten: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Zentralnervöse Störungen (Schwindel, Ataxie, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit) sowie periphere Neuropathien (Parästhesien) – meist vom sensorischen Typ

Sehr selten: Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Doppeltsehen, Kurzsichtigkeit

Nicht bekannt: Blickkrampf

Herzkrankungen

Sehr selten: Abflachung der T-Welle im EKG

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Obstipation

Selten: Abdominale Krämpfe

Sehr selten: Pseudomembranöse Kolitis sowie Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum)

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols; ohne Krankheitswert)

Gelegentlich: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Arzneimittelfieber, Schwächegefühl

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

Eine Einzeldosis bis zu 15 g Metronidazol resultiert in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Hyperreflexie, Tachykardie, Atemnot und Desorientierung.

Nach 5 bis 7 Tagen mit Dosen zwischen 6 und 10,4 g jeden Tag wurden neurotoxische Effekte beobachtet (einschließlich epileptischer Anfall und periphere Neuropathie).

Therapie

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Deshalb soll die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Sowohl Metronidazol als auch die beiden Hauptmetaboliten sind gut dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Metronidazol
ATC-Code: J01X D01

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Die Resistenzmechanismen gegen Metronidazol bei anaeroben Bakterien sind erst teilweise geklärt:

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

Die Metronidazol-Resistenz bei Helicobacter 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.

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

Grenzwerte

Die Testung von Metronidazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	sensibel	resistent
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 auf Grund 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2010)

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium 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>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
<i>Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

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

Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metronidazol wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Bioverfügbarkeit 80 bis 100%). Die höchsten Serumkonzentrationen

werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht, gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Resorption zwar zeitlich verzögern, ihr Ausmaß aber nicht beeinträchtigen. Die Serumkonzentrationen von Metronidazol sind proportional der verabreichten Dosis. Die orale Verabreichung von 25 mg führt bei Erwachsenen zu Serumspitzenkonzentrationen von ca. 5 mg/l.

Verteilung

Metronidazol zeigt eine gute Gewebe- und Liquorpenetration und ist nur gering an Plasmaproteine gebunden (bis 20%). Chemotherapeutisch wirksame Spiegel werden unter anderem im Myometrium, in der Tube, im Wundsekret, in Abszesshöhlen, im Vaginalsekret, in der Samenflüssigkeit, im Harn, im Speichel, in der Peritonealflüssigkeit, im Fruchtwasser und in der Muttermilch gefunden.

Metabolisation

Metronidazol wird bis zu 60% in der Leber durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung abgebaut, wobei der Hauptmetabolit (Hydroxy-Metronidazol) ebenfalls eine antimikrobielle sowie eine antiparasitäre Aktivität aufweist.

Elimination

Metronidazol wird hauptsächlich renal ausgeschieden (Urine Recovery 60 bis 80%). Im Urin erscheinen als Ausscheidungsprodukte neben der Muttersubstanz auch Metaboliten, und zwar ein Hydroxy- und ein Säuremetabolit, die durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung entstehen. Der Anteil von unverändertem Metronidazol an der Gesamtausscheidung beträgt rund 20%. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten besitzen in vitro trichomonazide und bakterizide Eigenschaften. Die renale Clearance von Metronidazol beträgt ca. 10 ml/min/1,73 m². Beim gesunden Erwachsenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 8 Stunden.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Säuglingen in den ersten beiden Lebensmonaten auf ca. 18 Stunden, bei unreifen Frühgeborenen auf bis zu ca. 100 Stunden verlängert.

Eine verminderte Nierenfunktion verändert die Pharmakokinetik der Muttersubstanz nicht wesentlich, führt aber bei länger dauernder Verabreichung zur Kumulation der Metaboliten. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Plasma-Clearance von Metronidazol vermindert und es ist mit einer verlängerten Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 Stunden) zu rechnen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt Hinweise auf tumorerzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei transgenen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

Ähnliche Studien bei Hamstern zeigten aber keinerlei karzinogenen Effekte. Einige in-vitro-Studien (Tests an Bakterien) lassen auf eine mutagene Aktivität schließen. Die entsprechenden Untersuchungen bei Säugetieren ließen aber kein Potential bezüglich genetischer Schädigungen erkennen. In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer Therapie mit Metronidazol erhöhte Quoten an Chromosomenmutationen gefunden.

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

Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor.

In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über ein Jahr eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

Reproduktionsstudien mit Metronidazol bei Ratten, denen die bis zu fünffache humanäquivalente Dosis verabreicht wurde, zeigten ebenfalls keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Anzeichen für eine fetale Toxizität. Auch die orale Verabreichung an trächtige

Mäuse zeigte keine fetotoxischen Effekte, während die intraperitoneale Gabe humanäquivalenter Dosen toxische Wirkungen bei Mäusefeten hervorrief.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Natriumcarboxymethylstärke
Hypromellose
Talkum
Magnesiumstearat
Macrogol 20000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung zu 6 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.562

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. August 1974

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.