

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anaerobex-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 112,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, oblonge Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anaerobex wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zur Behandlung folgender Infektionen:

- Infektionen mit Metronidazol-empfindlichen Erregern:
 - Meningitis und Gehirnabszess
 - Haut- und Weichteilinfektionen
 - Infektionen des unteren Respirationstraktes wie Pneumonie, Empyem und Lungenabszess
 - Gynäkologische Infektionen wie Endometritis, Endomyometritis und Tuboovarial-Abszess
 - Bakterielle Septikämie bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen mit Metronidazol-empfindlichen Erregern
 - Knochen- und Gelenksinfektionen
 - Endokarditis (verursacht durch Bacteroides-Spezies)
 - Akute nekrotisierende Gingivitis
 - Intraabdominale Abszesse
 - Peritonitis
- Aminokolpitis
Durch Gardnerella vaginalis hervorgerufene unspezifische Vaginitis
- Trichomoniasis
Trichomonaden-Infektion bei Frau und Mann
- Giardiasis
Durch Infektion mit Giardia lamblia (Lamblia intestinalis) hervorgerufene Diarrhoe

- Amöbiasis
Behandlung von intestinalen (akute Amöben-Dysenterie) und extraintestinalen (z.B. Amöbenabszess der Leber) Manifestationen einer Infektion mit *Entamoeba histolytica*. Bei Amöbenabszessen der Leber erübrigt sich jedoch eine notwendige Aspiration oder Drainage des Eiters durch die Metronidazoltherapie nicht.
- Infektionen mit *Helicobacter pylori* in Kombination mit anderen Antimikrobiotika
Gastritis, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni
- Prophylaktischer Einsatz bei chirurgischen/gynäkologischen Eingriffen

Bei aeroben-anaeroben Mischinfektionen muss zur Abdeckung des aeroben Keimanteils ein entsprechendes Antibiotikum zusätzlich verwendet werden.

Bei der Behandlung von schweren Anaerobier-bedingten Infektionen wird üblicherweise anfangs die intravenöse Form von Metronidazol verwendet. Die Therapie kann aber, wenn es der Zustand des Patienten erlaubt, jederzeit auf eine Oraltherapie umgestellt werden.

Nationale und internationale Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Infektionen mit anaeroben Bakterien

Erwachsene und Jugendliche

3-mal täglich 500 mg.

Bei Bedarf kann eine Initialdosis von 15 mg/kg (ca. 1 g für 70 kg) zu Beginn der Therapie verabreicht werden. Bei besonders schweren Krankheitsbildern kann die Tagesdosis erhöht werden, jedoch dürfen nicht mehr als 4 g in 24 Stunden verabreicht werden.

Kinder von 8 Wochen bis 12 Jahren

3-mal täglich 7,5 mg/kg Körpergewicht oder 20 bis 30 mg/kg einmal täglich.

Die Tagesdosis kann auf 40 mg/kg erhöht werden, abhängig vom Schweregrad der Infektion. In der Regel ist eine Behandlungsdauer von 7 Tagen ausreichend.

Kinder unter 8 Wochen

2-mal täglich 7,5 mg/kg Körpergewicht oder 15 mg/kg einmal täglich.

Neugeborene mit einem Gestationsalter < 40 Wochen

Eine Akkumulation von Metronidazol kann während der ersten Lebenswoche auftreten, weshalb die Konzentration von Metronidazol im Serum vorzugsweise nach den ersten Tagen der Therapie überwacht werden soll.

Unspezifische Vaginitis (Infektion mit *Gardnerella vaginalis*)

Erwachsene und Jugendliche

Beide Partner nehmen entweder 2000 mg als Einzeldosis (ev. Wiederholung am übernächsten Tag) oder 2-mal täglich 500 mg für 7 Tagen ein.

Die gleichzeitige Behandlung des jeweiligen Sexualpartners ist zur Vermeidung einer neuerlichen Infektion unbedingt erforderlich.

Trichomoniasis

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 10 Jahre

Beide Partner nehmen entweder 2000 mg als Einzeldosis oder 2-mal täglich 500 mg für 7 Tage ein.

Die gleichzeitige Behandlung des jeweiligen Sexualpartners ist zur Vermeidung von Reinfektionen unbedingt erforderlich.

Kinder unter 10 Jahren

40 mg/kg als Einzeldosis oder 15 bis 30 mg/kg/Tag verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen für 7 Tage; eine Einzeldosis darf 2000 mg nicht überschreiten.

Giardiasis

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 10 Jahre

2000 mg einmal täglich für 3 Tage oder

400 mg 3-mal täglich für 5 Tage oder

500 mg 2-mal täglich für 7 bis 10 Tage.

Kinder von 7 bis 10 Jahren

1000 mg einmal täglich für 3 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahren

600 bis 800 mg einmal täglich für 3 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahren

Entweder 500 mg einmal täglich für 3 Tage oder

15 bis 40 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen ebenfalls für 3 Tage.

Amöbiasis, akute Amöbendysenterie

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 10 Jahre

500 bis 750 mg 3-mal täglich für 5 bis 10 Tage.

Kinder von 7 bis 10 Jahren

200 bis 400 mg 3-mal täglich für 5 bis 10 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahren

100 bis 200 mg 4-mal täglich für 5 bis 10 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahren

100 bis 200 mg 5-mal täglich für 5 bis 10 Tage

Alternativ ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht: 35 bis 50 mg/kg, aufgeteilt auf drei Einzeldosen für 5 bis 10 Tage, die Maximaldosis darf 2400 mg/Tag nicht überschreiten.

Amöbenabszess der Leber

Erwachsene und Jugendliche

500 bis 750 mg 3-mal täglich für 5 bis 10 Tage.

Kinder bis 12 Jahre

250 mg 3-mal täglich für 5 bis 10 Tage.

Infektionen mit *Helicobacter pylori*

Bei Patienten mit gastroduodenalen Ulcera infolge einer *Helicobacter pylori* Infektion ist eine Eradikationstherapie mit kombinierter Anwendung geeigneter Antibiotika und entsprechenden

Dosisschemata durchzuführen. Die Auswahl entsprechender Schemata einer Eradikationstherapie soll auf Basis der Patientenverträglichkeit und therapeutischer Richtlinien erfolgen. Folgende Kombinationen wurden getestet:

a) Omeprazol, Clarithromycin, Metronidazol

b) Ranitidin, Amoxicillin, Metronidazol

Prophylaktischer Einsatz bei chirurgischen und gynäkologischen Eingriffen

Erwachsene und Jugendliche

Präoperativ 3-mal 500 mg im 8-stündigen Abstand in den 24 Stunden vor der Operation oder eine einmalige Gabe von 1500 mg 1 bis 2 Stunden vor der Operation.

Kinder unter 12 Jahren

20 bis 30 mg/kg als Einzeldosis 1 bis 2 Stunden vor der Operation.

Neugeborene mit einem Gestationsalter < 40 Wochen

10 mg/kg als Einzeldosis vor der Operation.

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 beim Erwachsenen 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.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Filmtabletten, die unzerkaut einzunehmen sind, im Allgemeinen nicht geeignet.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Anaerobex-Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (kein alkoholhaltiges Getränk) zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung.

Die Behandlung mit Anaerobex 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 (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

Folgende Gegenanzeige gilt ausschließlich in der Indikation „Infektionen mit Helicobacter pylori“: Patienten mit Cockayne-Syndrom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metronidazol hat keine direkte Wirkung auf aerobe oder fakultative anaerobe Bakterien. Bei aerob-anaeroben Mischinfektionen muss zur Abdeckung des aeroben Keimanteils ein entsprechendes Antibiotikum zusätzlich verwendet werden.

Bei der Behandlung schwerer Anaerobier-bedingter Infektionen wird üblicherweise anfangs die intravenöse Form von Metronidazol verwendet. Die Therapie kann auf eine Oraltherapie umgestellt werden, sobald es der Zustand des Patienten erlaubt.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

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

Metronidazol sollte Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Metronidazol sollte Patienten mit akuten oder schweren chronischen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems wegen des Risikos einer neurologischen Verschlechterung nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Beim Auftreten von zentralen oder peripheren neurologischen Symptomen (Konvulsionen, Ataxien, Parästhesien etc.) ist die Therapie abzubrechen. Ebenso sollte bei ausgeprägten Leukopenien oder Hautreaktionen die Behandlung beendet werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis 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.

Bei Patienten unter Hämodialyse können Metronidazol und dessen Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse vollständig entfernt werden. Daher sollte Metronidazol sofort nach der Hämodialyse wieder verabreicht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich einer intermittierenden Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse unterziehen müssen, ist keine Dosisanpassung von Metronidazol erforderlich.

Bei Patienten mit Hepatopathien ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen gewarnt werden, dass durch Metronidazol der Harn dunkel sein kann.

Über die Beeinflussung von Laborparametern siehe Abschnitt 4.5.

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

Bei Aminkolpitis und Trichomoniasis ist stets eine Partnerbehandlung erforderlich. Die Patienten sind über die erforderlichen Hygienemaßnahmen aufzuklären: Unterwäsche und Handtücher sollen täglich gewechselt werden, die Bettwäsche so oft wie möglich. Die gebrauchte Wäsche soll ausgekocht werden und nicht kochfeste Wäschestücke sollen desinfiziert werden.

Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

Bei Patienten mit Cockayne-Syndrom darf Metronidazol nicht zur Eradikation des *Helicobacter pylori* angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)

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 ist Metronidazol nicht zu verwenden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung. 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder 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, insbesondere von Warfarin. In diesen Fällen muss der Quickwert unter Umständen neu eingestellt und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden. Es gibt keine Wechselwirkung mit Heparin.

Cimetidin

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

Barbiturate

Patienten, die Phenobarbital erhalten, metabolisieren Metronidazol mit einer wesentlich höheren Rate als normal, womit sich die Eliminationshalbwertszeit klinisch signifikant reduziert. Es ist anzunehmen, dass andere Barbiturate die gleiche Wirkung zeigen.

Phenytoin

Metronidazol kann die Eliminationsrate von Phenytoin hemmen und dadurch zu einem erhöhten Phenytoinspiegel führen.
Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass Phenytoin die Eliminationsrate von Metronidazol erhöhen kann.

Fluoruracil

Metronidazol hemmt die Ausscheidung von 5-Fluorouracil und kann dadurch zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen.

Busulfan

Die Plasmaspiegel von Busulfan können durch Metronidazol erhöht werden, was zu schwerer Busulfan-Toxizität führen kann.

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.

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.

Alkohol

Es gibt Berichte, dass nach gleichzeitigem Alkoholkonsum ein Antabus-artiges Erscheinungsbild mit Übelkeit, Erbrechen, Flush und Blutdruckabfall auftrat.
Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Metronidazol Behandlung und mindestens 48 Stunden danach keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Lithium kann es zu erhöhten Lithium-Plasmaspiegeln kommen. Über mögliche Nierenschäden unter gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Metronidazol wurde berichtet. Eine Überwachung des Plasmaspiegels von Lithium, Kreatinin und Elektrolyten soll bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Metronidazol überlegt werden.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Sicherheit von Metronidazol während der Schwangerschaft. Metronidazol wirkt mutagen bei Bakterien und kanzerogen bei einigen Nagetieren. Ein teratogener Effekt beim Menschen kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Metronidazol soll daher während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, außer der Arzt erachtet es als notwendig. Unter diesen Umständen wird die kürzeste, hochdosierte Anwendung nicht empfohlen.

Stillzeit

Metronidazol tritt in die Muttermilch über und sollte daher während der Stillperiode nicht verabreicht werden. Bei einer behandlungsbedürftigen Trichomoniasis der Mutter in der Stillperiode sollte eine Einzeldosis verabreicht werden und das Stillen für mindestens 3 Tage unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen derzeit keine Daten zur Auswirkung von Metronidazol auf die Fertilität vor.

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. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

Patienten sollen über die Möglichkeit des Auftretens von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfen oder vorübergehender Sehstörungen gewarnt und angewiesen werden, in diesem Fall kein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

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

Selten: Durch resistente Bakterien, Protozoen oder Pilze verursachte Superinfektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie

Nicht bekannt: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock

Nicht bekannt: Urtikaria, Angioödem, Arzneimittelfieber, Stevens-Johnson-Syndrom

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Psychotische Störungen, einschließlich Verwirrung und Halluzinationen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Enzephalopathie (z.B. Verwirrtheit, Fieber, Kopfschmerzen, Halluzinationen, Lähmung, Lichtempfindlichkeit, Seh- und Bewegungsstörungen, Genickstarre) und subakutes zerebelloes Syndrom (z.B. Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus und Tremor), die normalerweise nach Absetzen der Behandlung verschwinden.

Nicht bekannt: Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Krämpfe, Kopfschmerzen
Während hochdosierter und/oder längerdauernder Metronidazol-Therapie wurde von peripherer sensorischer Neuropathie und vorübergehenden epileptischen Anfällen berichtet. In den meisten Fällen verschwand die Neuropathie, nachdem die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde.
Aseptische Meningitis

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen wie Doppelsehen und Kurzsichtigkeit, welche in den meisten Fällen nur vorübergehend sind

Nicht bekannt: Optische Neuropathie/Neuritis

Herzerkrankungen

Selten: Abflachung der T-Welle im EKG

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Verlegte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Obstipation

Gelegentlich: Glossitis, Stomatitis, metallischer Geschmack, Mundtrockenheit, belegte Zunge

Selten: Epigastrische Beschwerden und abdominale Krämpfe

Sehr selten: Pseudomembranöse Colitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Abnormale Leberfunktionstests, cholestatische Hepatitis, Gelbsucht und Pankreatitis, welche nach Absetzen rückläufig ist

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Exanthem, Pyodermie, Pruritus, Flush

Nicht bekannt: Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Dysurie, Zystitis

Sehr selten: Dunkle, braun-rote Verfärbung des Urins, verursacht durch die Ausscheidung von Metaboliten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwächegefühl

Bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden Fälle von schwerer irreversibler Hepato-toxizität/akutem Leberversagen, auch Fällen mit tödlichem Ausgang, die sehr schnell nach Beginn der systemischen Anwendung von Metronidazol auftraten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Eine Einzeldosis bis zu 12,5 g Metronidazol resultiert in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Hyperreflexie, Tachykardie, Atemnot und Desorientiertheit.

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: J01XD01

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
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 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 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ° Δ
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °

<i>Porphyromonas spp.</i> °
<i>Prevotella spp.</i> °
<i>Veillonella spp.</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 bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Gram-negative Mikroorganismen
<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 250 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. Die Plasmakonzentration von Metronidazol steigt linear mit der Dosis an.

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 36 l.

Biotransformation

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. 22,5 Stunden, bei unreifen Frühgeborenen auf bis zu ca. 100 Stunden verlängert. Eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit auf bis zu 23 h ist ebenfalls bei Kindern zwischen 9 Wochen und 4 Jahren mit ausgeprägter Unterernährung beobachtet worden.

Bei Patienten über 70 Jahren werden gelegentlich verlängerte Eliminationshalbwertszeiten und höhere Blutspiegel von Metronidazol auch dann beobachtet, wenn sowohl Leber- als auch Nierenfunktion nicht beeinträchtigt sind.

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

Karzinogenität

Es gibt Hinweise auf tumor erzeugende 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 karzinogene Effekte.

Genotoxizität

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.

Toxizität nach wiederholter Gabe

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26 bis 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.

Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

Metronidazol besitzt eine gute Gewebegängigkeit, sodass die Plazenta keine Schranke darstellt. Auch der Gehalt in der Muttermilch ist hoch (mehr als 50% des Serumwertes). Die Sicherheit einer Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für die Frühschwangerschaft liegen widersprüchliche Berichte vor. Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung oder

Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Natriumcarboxymethylstärke

Hypromellose

Talkum

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Macrogol 20000

Hypromellose

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 mit 10, 14 und 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

16.494

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.