

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metronidazol AL 400
Metronidazol 400 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 215 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weißer bis gelbliche, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol AL bei Erwachsenen und Kindern angezeigt:

- Trichomoniasis,
- bakterielle Vaginose (Aminkolpitis, unspezifische Kolpitis),
- Amöbiasis,
- Lambliasis (Giardiasis),
- Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern; besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen,
- Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Die Dosis beträgt 0,2 bis maximal 2 g Metronidazol pro Tag, die mittlere Dosis 0,8–1 g Metronidazol. Sie wird gewöhnlich auf 2–3 Einzeldosen verteilt.

Bei unkomplizierten Infektionen ist bei niedriger Dosierung (0,6 g Metronidazol pro Tag oder weniger) eine mehrtägige Behandlung (5–7 Tage) erforderlich, bei höherer Dosierung (1–2 g Metronidazol pro Tag) kann eine kurze Therapiedauer (1–3 Tage) ausreichend sein.

Bakterielle Vaginose und Trichomoniasis können bei Erwachsenen auch durch eine Einmalgabe von 2 g Metronidazol behandelt werden.

Alternativ können bei bakterieller Vaginose 2½ Tabletten (entspr. 1 g Metronidazol) pro Tag (aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage verabreicht werden und bei Trichomoniasis – insbesondere in hartnäckigen Fällen – 2 bis 2½ (bis 4) Tabletten (entspr. 0,8 bis 1 [bis 1,6] g Metronidazol) pro Tag (aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage.

Bei

- Endometritis und Adnexitis,
- Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich,
- Peritonitis und Abszessen im Bauchraum muss die Therapie systemisch (oral oder intravenös) erfolgen. Die Initialdosis sollte 1,6–2 g Metronidazol sein mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g Metronidazol für 5–7 Tage. Nur in Ausnahmefällen sollte die Dosis auf 1,4 g Metronidazol pro Tag gesteigert werden.

Die Prophylaxe sollte auf eine 1-malige Gabe von 0,6 g bis maximal 2 g Metronidazol beschränkt bleiben.

Niereninsuffizienz und Dialyse

Metronidazol wird mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion vermehrt fäkal ausgeschieden (biliär mit dem Stuhl). Bei Nierenversagen (Anurie) sollte die Dosierung auf 400–500 mg Metronidazol im 12-stündigen Intervall herabgesetzt werden. Da Metronidazolmetaboliten durch Hämodialyse rasch entfernt werden, ist bei hämodialysierten Patienten keine Herabsetzung der Dosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder bis 12 Jahre erhalten zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, 20–30 mg/kg Körpergewicht 1-mal pro Tag. Abhängig vom Schweregrad kann die Dosis auf 40 mg/kg pro Tag erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Bei **bakterieller Vaginose** bei Heranwachsenden beträgt die Dosis 2-mal täglich 400 mg über 5–7 Tage oder 2 g als Einmalgabe.

Bei **urogenitaler Trichomoniasis** erhalten Heranwachsende 2 g als Einmalgabe oder 2-mal täglich 400 mg über 5–7 Tage. Kinder unter 10 Jahren nehmen 40 mg/kg als Einmalgabe (max. 2 g) oder 7 Tage lang 15–30 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf 2–3 Dosen täglich.

Bei **Lambliasis (Giardiasis)** werden Kinder über 10 Jahre mit 2 g 1-mal pro Tag über 3 Tage oder mit 400 mg 3-mal täglich über 5 Tage behandelt. Kinder von 7–10 Jahre: 1000 mg 1-mal täglich über 3 Tage. Kinder von 3–7 Jahre: 600–800 mg 1-mal täglich über 3 Tage. Kinder von 1–3 Jahre: 500 mg 1-mal täglich über 3 Tage.

Alternativ erhalten Kinder unter 10 Jahren 15–40 mg/kg pro Tag über 3 Tage, aufgeteilt auf 2–3 Dosen täglich.

Bei **Amöbiasis** erhalten Kinder über 10 Jahre 400–800 mg 3-mal täglich über 5–10 Tage. Kinder unter 10 Jahre erhalten 35–50 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf 3 Dosen täglich, über 5–10 Tage (max. 2,4 g/Tag).

Zur **perioperativen Prophylaxe** bei Kindern bis 11 Jahre werden 1-malig 20–30 mg/kg 1–2 Stunden vor dem Eingriff gegeben.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während der Mahlzeiten oder danach geschluckt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung (siehe oben) und darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Metronidazol AL 400 darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems ist vor Therapie mit Metronidazol AL 400 eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

Bei schwerer Leberinsuffizienz kann es zur Akkumulation von Metronidazol und seinen Metaboliten kommen. Insbesondere bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz sollte die Dosierung reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Fälle mit schwerer Hepatoxizität/akutem Leberversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang und einem sehr schnellen Einsetzen nach der Behandlungseinleitung bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden bei Arzneimitteln beobachtet, die Metronidazol für die systemische Anwendung enthalten. Bei dieser Population sollte Metronidazol daher nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und nur dann verwendet werden, falls keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Vor dem Therapiebeginn sowie während und im Anschluss an die Behandlung müssen Leberfunktions-tests durchgeführt werden, bis sich die Leberfunktion wieder im normalen Bereich befindet bzw. bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Falls die Leberwerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten mit dem Cockayne-Syndrom sollten angewiesen werden, Symptome für eine potenzielle Leberschädigung unverzüglich ihrem Arzt zu melden und die Einnahme von Metronidazol zu beenden.

Die Behandlung mit Metronidazol AL 400 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. Sollte aus zwingenden Gründen Metronidazol AL 400 länger als die empfohlene Zeitdauer gegeben werden müssen, wird empfohlen, dass regelmäßig Blutuntersuchungen, besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl, durchgeführt werden. Außerdem sollte beson-

ders auf periphere oder zentralnervöse Nebenwirkungen geachtet werden, wie z.B. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und Krampfanfälle.

Beim Auftreten von schweren anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen Fällen ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Beim Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) muss die Behandlung mit Metronidazol AL 400 sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei Trichomoniasis ist eine Untersuchung und ggf. synchrone Behandlung der/des Sexualpartner/s angezeigt. Geschlechtsverkehr sollte während der Therapie unterbleiben.

Metronidazol kann bei einigen Analysemethoden zur Bestimmung der AST (GOT), ALT (GPT), LDH sowie von Triglyceriden im Serum zu verringerten Werten führen. Die Hexokinase-Glukose-Bestimmung kann erhöhte Werte liefern.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metronidazol AL 400 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

Der Genuss von Alkohol ist zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen auftreten können, wie z.B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (Disulfiram-ähnliche Wirkung).

Disulfiram

Die Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

Antikoagulanzen

Patienten, die mit Antikoagulanzen vom Warfarin-Typ behandelt werden, müssen gegebenenfalls neu eingestellt werden, weil durch Metronidazol die Hemmung der Blutgerinnung verstärkt wird.

Lithium

Bei Gabe von Lithium ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde.

Amiodaron

Vorsicht ist auch geboten bei Gabe von Amiodaron, da ein erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung bzw. Torsades de pointes besteht.

Barbiturate, Phenytoin, Silymarin/Silibinin

Eine Wirkungsverminderung von Metronidazol tritt bei Gabe von Barbituraten, Phenytoin und Silymarin/Silibinin ein.

Cimetidin, Diosmin

Cimetidin kann in Einzelfällen die Elimination von Metronidazol beeinträchtigen und dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen. Diosmin kann ebenfalls zu einer Erhöhung der Metronidazol-Serumkonzentration führen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Metronidazol kann der Ciclosporinspiegel erhöht sein. Daher sind Serumwerte für Ciclosporin und Kreatinin engmaschig zu überwachen.

5-Fluorouracil, Busulfan, Tacrolimus

Metronidazol kann von 5-Fluorouracil, Busulfan und Tacrolimus die Serumspiegel und Toxizität erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl es bis heute keinen gesicherten Hinweis dafür gibt, dass Metronidazol zu einer Schädigung des Embryos oder Feten führt, sollte Metronidazol im 1. Trimenon nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Trimenon und während der Laktationsperiode kann Metronidazol AL 400 nach Nutzen-

Risiko-Abwägung auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden. Soweit möglich, sollte während der Schwangerschaft die lokale Darreichungsform angewandt werden.

Bei der oralen Anwendung in der Stillperiode sollte während der Therapie das Stillen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Metronidazol AL 400 kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Art und Schweregrad von Nebenwirkungen sind bei Kindern und Erwachsenen gleich.

Siehe Tabelle

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

www.bfarm.de

anzuzeigen.

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sprosspilzinfektionen (z.B. Candida) im Genitalbereich			Aseptische Meningitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Granulozytopenie (siehe auch Abschnitt 4.4)		Agranulozytose, Thrombozytopenie (siehe auch Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelfieber, anaphylaktische Reaktionen, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis		Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen		Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression			

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, periphere Neuropathien (äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten), Krampfanfälle		Fälle von Enzephalopathie bzw. subakutem Kleinhirnsyndrom mit z.B. Ataxie, Dysarthrie, Schluck- und Sehstörungen, die sich nach Absetzen von Metronidazol zurückbilden können	
Augenerkrankungen		Sehstörungen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Geschmacksstörungen (z.B. metallischer Geschmack), bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall			Pankreatitis, pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen (z.B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem)			Stevens-Johnson-Syndrom, fixes Arzneimittel-exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols, ohne Krankheitswert)	Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwächegefühl			

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Nach Einmaldosen von bis zu 15 g Metronidazol in suizidaler Absicht wurden Übelkeit, Erbrechen, Hyperreflexie, Ataxie, Tachykardie, Atemnot und Desorientierung beobachtet. Todesfälle sind nicht beschrieben.

Therapie einer Überdosierung
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei symptomatischer Therapie ist mit vollständiger Rückbildung der Beschwerden nach wenigen Tagen zu rechnen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Metronidazol ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Nitroimidazole.
ATC-Code: J01XD01

Wirkungsweise

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 aufgeklärt:

- Metronidazol-resistente *Bacteroides*-Stämme besitzen Resistenzdeterminanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die 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> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ¹⁾	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlauben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oA}
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Andere Mikroorganismen
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
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</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
^A Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metronidazol rasch und nahezu vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln nach 1–2 Stunden. Bei rektaler Applikation stehen ca. 80% der Substanz systemisch zur Verfügung, wobei das Maximum im Serum nach ca. 4 Stunden erreicht wird. Nach vaginaler Applikation können nur ca. 20% im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8–24 Stunden, erreicht wird. Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6–10) Stunden. Im menschli-

chen Organismus werden verschiedene Metaboliten gebildet. Hauptmetaboliten sind der Hydroxymetabolit (1-[2-Hydroxyethyl]-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol) und der „saure“ Metabolit (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl-essigsäure).

Ca. 80% der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10% ausmacht. Geringe Mengen (ca. 6%) werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein. Die Proteinbindung liegt unter 20%. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist an Mäusen bei zwei Applikationsarten geprüft worden. Die LD₅₀-Werte betragen bei oraler Zufuhr 3.800 mg/kg Körpergewicht, bei intraperitonealer Zufuhr 3.950 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Akute Vergiftungen beim Menschen sind nicht bekannt geworden. Der toxische Blutspiegel wird mit 200 µg/ml angegeben, das ist 10-fach höher als bei bestimmungsgemäßer oraler Therapie.

Chronische/subchronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Gabe von Metronidazol über 26–80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei Dosen von 300–600 mg/kg Körpergewicht und Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/kg Körpergewicht und Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer 1-jährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg Körpergewicht und Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Als niedrigste toxische Dosis bei 8 Wochen langer, kontinuierlicher, oraler Zufuhr bei Menschen wurden 18 mg/kg pro Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen tumorerzeugenden Stoff handelt, dessen tumorerzeugendes Potenzial schwach ausgeprägt ist. Wenn auch Verlaufsbeobachtungen beim Menschen keinen Beweis dafür erbracht haben, dass die Verabreichung von Metronidazol zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, bleibt doch das theoretische Risiko durch den Reduktionsmetaboliten, der durch die Bakterienflora gebildet wird und in sehr geringen Mengen im Urin nachweisbar ist.

Metronidazol zeigte in einer Reihe von Tests an Bakterien mit verschiedenen Aktivierungssystemen deutliche mutagene Wirkun-

gen. Eine Anzahl weiterer *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ. In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer Therapie mit Metronidazol erhöhte Quoten an Chromosomenmutationen gefunden.

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, so dass 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

Cellulosepulver, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 14, 20 und 30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Str. 19
 D-89150 Laichingen
 Telefon: 07333 9651-0
 Telefax: 07333 9651-6004
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

43653.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Oktober 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
1. Oktober 2003

10. Stand der Information

April 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin