ALIUD PHARMA Metronidazol AL 400

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metronidazol AL 400
Metronidazol 400 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 204,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße 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 Vaginosis (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

Dosierung

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.

(*) Die Dosierung in dieser Stärke ist mit dem vorliegenden Arzneimittel nicht möglich.

Leberfunktionsstörungen
Metronidazol sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Anaerobe Infektionen
Kinder über 8 Wochen bis 12 Jahre: 20 – 30 mg/kg KG (Körpergewicht) einmal pro Tag als Einmaldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg alle 8 Stunden. Abhängig vom Schweregrad kann die Dosis auf 40 mg/kg KG pro Tag erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Kinder unter 8 Wochen: 15 mg/kg KG einmal pro Tag als Einmaldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg alle 12 Stunden.

Bei Neugeborenen unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche kann eine Akkumulation von Metronidazol während der ersten Lebenswoche auftreten. Die Metronidazol Konzentrationen im Serum sollten daher bevorzugt einige Tage nach der Therapie überwacht werden.

Bakterielle vaginose
Heranwachsende: zweimal täglich 400 mg über 5 – 7 Tage oder 2000 mg als Einmalgabe.

Prophylaxe gegen postoperative Infektionen die durch anaerobe Bakterien verursacht sind
Kindern unter 12 Jahren: 20 – 30 mg/kg KG als Einmalgabe ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff.

Neugeborene unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche: einmalig 10 mg/kg KG vor der Operation.

Urogenitale Trichomoniasis
Erwachsene und Heranwachsende: 2000 mg als Einmalgabe oder dreimal täglich 200 mg über 7 Tage oder 400 mg zweimal täglich über 5 – 7 Tage

Kinder unter 10 Jahren: 40 mg/kg KG als Einmalgabe oder 15 – 30 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen 7 Tage lang; 2000 mg/Dosis dürfen nicht überschritten werden.

Lambliasis (Giardiasis)
Kinder über 10 Jahre: 2000 mg einmal pro Tag über 3 Tage oder 400 mg dreimal täglich über 5 Tage oder 500 mg* zweimal täglich über 7 – 10 Tage.
Kinder von 7 – 10 Jahren: 1000 mg einmal täglich über 3 Tage.
Kinder von 3 – 7 Jahren: 600 – 800 mg einmal täglich über 3 Tage.
Kinder von 1 – 3 Jahren: 500 mg* einmal täglich über 3 Tage.
Alternativ, ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht:
15 – 40 mg/kg KG aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Amöbiasis
Kinder über 10 Jahre: 400 – 800 mg dreimal täglich über 5 – 10 Tage.
Kinder von 7 – 10 Jahren: 200 – 400 mg dreimal täglich über 5 – 10 Tage.
Kinder von 3 – 7 Jahren: 100* – 200 mg viermal täglich über 5 – 10 Tage.
Kinder von 1 – 3 Jahren: 100* – 200 mg dreimal täglich über 5 – 10 Tage.
Alternativ, ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht: 35 – 50 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5 – 10 Tage; 2400 mg pro Tag dürfen nicht überschritten werden.

(*) Die Dosierung in dieser Stärke ist mit dem vorliegenden Arzneimittel nicht möglich.

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Tabletten, die unzerkaut einzunehmen sind, nicht geeignet. Gegebenenfalls sollte die Verfügbarkeit einer geeigneten Darreichungsform (z.B. Infusionslösung) geprüft werden.

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

Metronidazol sollte im 1. Trimenon der Schwangerschaft nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nerven-

systems ist vor Therapie mit Metronidazol AL 400 eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Metronidazol bleibt auch bei Niereninsuffizienz unverändert. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion wird jedoch Metronidazol vermehrt fäkal ausgeschieden. Bei Nierenversagen (Anurie) sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Metronidazol-Metaboliten kommen. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Patienten unter Hämodialyse werden Metronidazol und seine Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse vollständig entfernt. 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 (siehe Abschnitt 4.2).

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).

Nicht gleichzeitig mit Alkohol einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

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 besonders 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. Es besteht die Möglichkeit, dass nach Eliminierung von *Trichomonas vaginalis* eine Infektion mit Gonokokken persistiert.

Metronidazol wird hauptsächlich über Oxidation in der Leber metabolisiert. Eine erhebliche Beeinträchtigung der Clearance von Metronidazol kann bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz auftreten.

Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie kann es zu einer signifikanten Kumulierung kommen, und die resultierenden hohen Plasmakonzentrationen von Metronidazol können die Symptome der Enzephalopathie verstärken. Metronidazol sollte daher bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie mit Vorsicht angewendet werden.

Die tägliche Dosis sollte auf ein Drittel reduziert werden und nur einmal täglich verabreicht werden.

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

Durch die inadäquate Evidenz eines Mutagenitätsrisikos beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3), sollte die Behandlung mit Metronidazol über einen längerdauernden Zeitraum als üblich sorgfältig abgewogen werden.

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.

Hepatoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom
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 nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen wird größer als das Risiko angesehen und es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung. Vor dem Therapiebeginn sowie während und im Anschluss an die Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden, bis sich die Leberfunktion wieder im normalen Bereich befindet bzw. bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Falls die Leberwerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol/Disulfiram
Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Metronidazol und für mindestens 48 Stunden danach keinen Alkohol zu trinken, da die Möglichkeit einer Disulfiram-ähnlichen Reaktion besteht. Über psychotische Reaktionen wurde bei Patienten berichtet, die Metronidazol und Disulfiram gleichzeitig einnahmen.

Antikoagulanzien
Über die Potenzierung einer gerinnungshemmenden Wirkung wurde berichtet, wenn Metronidazol zusammen mit oralen Antikoagulanzien vom Warfarintyp angewendet wurde. Die Dosis des Antikoagulans muss möglicherweise reduziert werden. Die Thromboplastinzeiten sollten überwacht werden. Es besteht keine Wechselwirkung mit Heparin.

Lithium
Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Metronidazol behandelt wurden, wurde über eine Retention von Lithium und begleitende Hinweise auf eine mögliche Nierenschädigung berichtet. Eine Therapie mit Lithium sollte reduziert oder beendet werden, bevor Metronidazol gegeben wird. Bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, während sie Metronidazol erhalten, sollten die Plasmakonzentrationen von Lithium, Kreatinin und der Elektrolyte überwacht werden.

Barbiturate/Phenytoin
Patienten, die Phenobarbital oder Phenytoin erhalten, metabolisieren Metronidazol mit einer wesentlich höheren Rate als normal, wodurch die Halbwertszeit sich auf etwa 3 Stunden verringert.

Cimetidin
Cimetidin kann in Einzelfällen die Elimination von Metronidazol beeinträchtigen und dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

Ciclosporin
Bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, besteht das Risiko für einen Anstieg der Serumspiegel von Ciclosporin. Die Serumspiegel von Ciclosporin und Kreatinin sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist.

5-Fluorouracil
Metronidazol verringert die Clearance von 5-Fluorouracil, sodass es zu einer verstärkten Toxizität von 5-Fluorouracil kommen kann.

Busulfan
Die Plasmaspiegel von Busulfan können durch Metronidazol ansteigen, wodurch es zu schwerer Busulfan-Toxizität kommen kann.

Silymarin/Silibinin
Eine Wirkungsverminderung von Metronidazol tritt bei der Gabe von Silymarin/Silibinin ein.

Diosmin
Diosmin kann zu einer Erhöhung der Metronidazol-Serumkonzentration führen.

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.

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.

Mycophenolatmofetil
Substanzen, die die gastrointestinale Flora verändern (z.B. Antibiotika), können die orale Bioverfügbarkeit von Mycophenolsäureprodukten vermindern. Engmaschige klinische Überwachung und Laborkontrollen in Bezug auf eine Verminderung des immun-suppressiven Effekts der Mycophenolsäure werden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Antiinfektiva empfohlen.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen
Metronidazol beeinflusst Messungen von Triglyceriden, Glucose, LDH, GOT und GPT.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit von Metronidazol bei Anwendung während der Schwangerschaft wurde bisher nicht hinreichend nachgewiesen. Insbesondere gibt es widersprüchliche Berichte zur Anwendung während der Frühschwangerschaft. In einigen Studien wurde eine erhöhte Missbildungsrate gesehen. In Tierversuchen zeigte Metronidaol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Metronidazol sollte während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nur bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden, falls eine sicherere Alternative nicht verfügbar ist. Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Metronidazol zur Behandlung anderer Infektionen ebenfalls nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Stillzeit
Da Metronidazol in die Muttermilch übergeht, sollte bei einer Behandlung während der Stillzeit das Stillen unterbrochen werden. Auch nach Behandlungsende sollte aufgrund der langen Halbwertzeit des Metronindazols für mindestens 2 – 3 weitere Tage nicht gestillt werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien zeigen nur einen möglichen negativen Einfluss von Metronidazol auf das männliche Fortpflanzungssystem, wenn hohe Dosen, die weit über der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, verabreicht wurden.

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

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).

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

Fälle von schwerer irreversibler Hepatotoxizität/akutem Leberversagen, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, die sehr schnell nach Beginn der systemischen Anwendung von Metronidazol auftraten, sind bei Patienten mit Cockayne-Syndrom berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen
Therapie der pseudomembranösen Enterokolitis
Bei Auftreten einer pseudomembranösen Enterokolitis 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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock)
Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischem Schock) muss die Behandlung mit Metronidazol AL 400 sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

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.

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.

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sprosspilzinfektionen (z.B. Candida) im Genitalbereich		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Granulozytopenie	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelfieber, anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Urtikaria, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)	
Psychiatrische Erkrankungen		Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Halluzination, Verwirrtheitszustände, Erregbarkeit, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, periphere Neuropathien und Krampfanfälle[1,2] (äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten)	Enzephalopathie (z.B. Verwirrtheit, Fieber, Kopfschmerzen, Halluzinationen, Paralyse, Lichtempfindlichkeit, Störungen der Seh- und Bewegungsfähigkeit, Nackensteife) sowie subakutes Kleinhirnsyndrom (z.B. Ataxie, Dysarthrie, Schluckstörungen, Gangstörungen, Nystagmus und Tremor), die sich bei Absetzen des Medikaments zurückbilden können)	aseptische Meningitis
Augenerkrankungen		Sehstörungen wie Diplopie und Myopie (meist temporär)		Neuropathie der Nervus opticus/Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwerhörigkeit/Hörverlust (einschließlich sensorineurale Schwerhörigkeit) Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Geschmacksstörungen (z.B. metallischer Geschmack), bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall		Pankreatitis[2], pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen (z.B. Erhöhung von Transaminasen [AST, ALT), alkalische Phosphatase und Bilirubin im Serum)	Ikterus[2], cholestatische Hepatitis	Leberversagen (mit Erfordernis einer Lebertransplantation) bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antibiotika behandelt wurden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen (z.B. urtikarielles Exanthem, Pustelausschläge, Pruritus, Flush)		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie, Arthralgie	
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		

[1] nach sehr hoher Dosierung oder Langzeitbehandlung,
[2] reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen

Grenzwerte
Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 12.0)

Erreger	S	R
Clostridioides difficile [1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Clostridium perfringens	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Helicobacter pylori	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Bacteroides spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Prevotella spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

[1)] Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der wildtypische Isolate von solchen mit verminderter Empfindlichkeit unterscheidet. Der Grenzwert findet Anwendung, wenn eine *C. difficile* Infektion mit oral applizierbarem Metronidazol behandelt werden soll. Es stehen keine klinischen Daten zur Verfügung, die belegen, dass zwischen der Höhe der MHK und dem klinischen Ergebnis ein Zusammenhang besteht.

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: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Gardnerella vaginalis °
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Clostridioides difficile
Clostridium perfringens °Δ
Fusobacterium spp.°
Peptoniphilus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Porphyromonas spp.°
Prevotella spp.°
Veillonella spp.°
Andere Mikroorganismen
Entamoeba histolytica °
Giardia lamblia °
Trichomonas vaginalis °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Helicobacter pylori [1]
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
Gram-negative Mikroorganismen
Enterobacterales
Haemophilus spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
[1] Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50%.
Δ 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 menschlichen 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

Toxizität bei wiederholter Verabreichung
Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor. In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über 12 Monate eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

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

Es gibt Hinweise auf tumorerzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung (des 3,1-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1500 mg/Tag) gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei transgenen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

Reproduktionstoxizität
In Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Effekte beobachtet.

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26 – 80 Wochen wurden Hoden- und Prostatadystrophien beobachtet, jedoch nur nach hohen Dosen (des 14,2- bis 28,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1500 mg/Tag).

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 (E 460b), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Crospovidon (E 1202), Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b), Vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon K30

(E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

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

Packung mit 14, 20, 30 und 200 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Dezember 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin