

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol Aristo® 400 mg Tabletten

Wirkstoff: Metronidazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Tablette Metronidazol Aristo® enthält 204,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Metronidazol Aristo® sind weiße, teilbare Snap-Tab-Tabletten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol bei Erwachsenen und Kindern angezeigt:

- Trichomoniasis
- Aminkolpitis (bakterielle Vaginose, 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 empfohlene Dosis beträgt 0,2 g bis maximal 2 g pro Tag; die mittlere Dosis 0,8–1 g. Sie wird gewöhnlich auf 2–3 Einzeldosen verteilt.

Unkomplizierte Infektionen

Bei niedriger Dosierung (0,6 g pro Tag oder weniger) ist eine mehrtägige Behandlung (5–7 Tage) erforderlich.

Bei höherer Dosierung (1–2 g pro Tag) kann eine kurze Therapiedauer (1–3 Tage) ausreichend sein.

Aminkolpitis und Trichomoniasis

Therapie mit Einmalgabe von 2 g möglich.

Alternativ bei

- **Aminkolpitis**
1 g Metronidazol (entsprechend 2 ½ Tabletten Metronidazol Aristo®) pro Tag (aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage.
- **Trichomoniasis (insbesondere in hartnäckigen Fällen)**
0,8–1(–1,6) g Metronidazol (entsprechend 2–2 ½(–4) Tabletten Metronid-

azol Aristo®) pro Tag (aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage.

Bei Trichomoniasis ist eine Untersuchung und gegebenenfalls synchrone Behandlung der/des Sexualpartner/s angezeigt.

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 sein mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g für 5–7 Tage. Nur in Ausnahmefällen sollte die Dosis auf 1,4 g pro Tag gesteigert werden.

Die **Prophylaxe** sollte auf eine einmalige Gabe von 0,6 g bis maximal 2 g beschränkt bleiben.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 8 Wochen bis 12 Jahre erhalten zur Therapie von **Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind**, 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 erhalten zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, 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.

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

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

Bei **Lambliasis (Giardiasis)** werden Kinder über 10 Jahre mit 2 g einmal pro Tag über 3 Tage oder mit 400 mg dreimal täglich über 5 Tage oder mit 500 mg (*) zweimal täglich für 7–10 Tage behandelt.

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 erhalten Kinder unter 10 Jahren 15–40 mg/kg KG pro Tag über 3 Tage, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Bei **Amöbiasis** erhalten 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 erhalten Kinder unter 10 Jahren 35–50 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5–10 Tage (max. 2,4 g pro Tag).

Zur **perioperativen Prophylaxe** bei Kindern bis 11 Jahre werden einmalig 20–30 mg/kg KG ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff gegeben.

Neugeborene unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche erhalten einmalig 10 mg/kg KG vor dem Eingriff.

Zur Bekämpfung von *Helicobacter pylori* bei pädiatrischen Patienten kann Metronidazol als Teil einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von 20 mg/kg KG pro Tag (max. 500 mg [*] zweimal täglich über 7–14 Tage) angewendet werden. Die offiziellen Richtlinien sollten vor Beginn der Therapie konsultiert 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 geeigneteren Darreichungsform (z. B. Infusionslösung) geprüft werden.

Niereninsuffizienz und Dialyse

Metronidazol wird mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) 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 Metronidazol-Metaboliten durch Hämodialyse rasch entfernt werden, ist bei hämodialysierten Patienten keine Herabsetzung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

(*) 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).

Art der Anwendung

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

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

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, lebens-

bedrohlichen Infektionen eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

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

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 Eliminations-Halbwertszeit von Metronidazol bleibt auch bei Niereninsuffizienz unverändert. Daher ist eine Dosisreduktion von Metronidazol nicht erforderlich. Bei diesen Patienten kann es jedoch zur Akkumulation von Metronidazol-Metaboliten kommen. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Patienten unter Hämodialyse werden Metronidazol und seine Metabolite 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.

Nicht gleichzeitig mit Alkohol einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Metronidazol oder einem anderen Nitroimidazol-haltigen Arzneimittel 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 Therapiezeitdauer 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 5.3).

Sollte aus zwingenden Gründen Metronidazol länger als die empfohlene Zeitdauer

gegeben werden müssen, wird empfohlen, dass regelmäßig Blutuntersuchungen, besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem sollte besonders auf periphere oder zentralnervöse Nebenwirkungen geachtet werden, wie z. B. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und Krampfanfälle.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

In diesen Fällen ist eine Beendigung der Therapie mit Metronidazol in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Beim Auftreten schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis) (siehe Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Metronidazol Aristo® sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei Trichomoniasis ist eine Untersuchung und gegebenenfalls synchrone Behandlung der pro Tages 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 inadequate Evidenz eines Mutagenitätsrisikos beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3), sollte die Behandlung mit Metronidazol über einen länger dauernden Zeitraum als üblich sorgfältig abgewogen werden.

Metronidazol Aristo® enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metronidazol Aristo® 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.

Antikoagulantien

Über die Potenzierung einer gerinnungshemmenden Wirkung wurde berichtet, wenn Metronidazol zusammen mit oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ 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.

Silymarin/Silibinin

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

Cimetidin

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

Diosmin

Diosmin kann ebenfalls zu einer Erhöhung der Metronidazol-Serumkonzentration 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.

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

mus-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.

Arzneimittel zur Empfängnisverhütung

In Ausnahmefällen können Antibiotika die Wirksamkeit von Kontrazeptiva vermindern, und zwar infolge einer Hemmung der bakteriellen Hydrolyse von Steroidkonjugaten, und somit einer Verminderung der Wiederaufnahme der unkonjugierten Steroide im Darm. Dadurch fallen die Plasmaspiegel der wirksamen Steroide ab. Diese ungewöhnliche Wechselwirkung kann bei Frauen mit einer hohen Ausscheidung von Steroidkonjugaten in der Galle auftreten. Aus England wurde über ca. 60 Schwangerschaften bei Frauen berichtet, die Kontrazeptiva und gleichzeitig Antibiotika einnahmen, z.B. Ampicillin, Amoxicillin, und Tetracycline. In Studien mit Trimetoprim-Sulfamethoxazol, Roxitromycin und Clarithromycin wurde ein solcher Effekt nicht nachgewiesen, jedoch ist die Datenmenge bisher gering.

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 immunsuppressiven 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

Metronidazol passiert die Plazentaschranke. 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 nach Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden. Sollte aus zwingenden Gründen Metronidazol während der Schwangerschaft gegeben werden müssen, sollte, soweit möglich, eine 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 kann Nebenwirkungen verursachen (z. B. Verwirrheitszustände, Schwindel, Halluzinationen, Krampfanfälle oder Sehstörungen), die das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird (die Patienten sollten dann diese Tätigkeiten nicht mehr ausführen). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen treten unter den empfohlenen Standard-Dosierungen selten auf. Ärzte, die in der klinischen Praxis eine Dauertherapie zur Linderung chronischer Erkrankungen über längere – als die empfohlenen – Zeiträume in Erwägung ziehen, werden aufgefordert, den möglichen therapeutischen Nutzen sorgfältig gegen das Risiko einer peripheren Neuropathie abzuwägen.

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

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, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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 Aristo® sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

4.9 Überdosierung

a) 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.

b) Therapie einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei einer symptomatischen Therapie ist mit einer vollständigen Rückbildung der Beschwerden nach wenigen Tagen zu rechnen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Metronidazol ist 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.

Metronidazol Aristo® 400 mg Tabletten

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sprosspilzinfektionen (z. B. Candida) im Genital- bereich		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie und Granulo- zytopenie	Agranulozytose, Throm- bozytopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		anaphylaktische Reaktio- nen, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Urtikaria, Arzneimittel- fieber	anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt „Notfall- maßnahmen bei Neben- wirkungen“)	
Psychiatrische Erkrankungen		Schläfrigkeit, Schlaflosig- keit, Halluzination, Ver- wirrheitszustände, Erreg- barkeit, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwin- del, Ataxie, periphere Neuropathien und Krampfanfälle ^{1,2}	Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Fieber, Kopf- schmerzen, Halluzinatio- nen, Paralyse, Lichtemp- findlichkeit, Störungen der Seh- und Bewegungsfä- higkeit, Nackensteife) so- wie subakutes Kleinhirn- syndrom (z. B. Ataxie, Dysarthrie, Gangstörun- gen, Nystagmus und Tre- mor), die sich bei Abset- zen des Arzneimittels zu- rückbilden können	aseptische Meningitis
Augenerkrankungen		Sehstörungen wie Diplo- pie und Myopie (meist temporär)		Neuropathie des Nervus opticus/Optikusneuritis
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Geschmacksstörung (z. B. metallischer Geschmack), bitteres Aufstoßen, Zun- genbelag, Glossitis, Sto- matitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Ap- petitlosigkeit, Diarrhoe		Pankreatitis ² , pseudo- membranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt „Notfall- maßnahmen bei Neben- wirkungen“)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen [AST, ALT], alkalische Phospha- tase und Bilirubin im Se- rum)	Ikterus ² , cholestatische Hepatitis	Leberversagen (mit Erfor- dernis einer Lebertrans- plantation) bei Patienten, die gleichzeitig mit ande- ren Antibiotika behandelt wurden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen (z. B. urti- karielles Exanthem, Pus- telausschläge, Pruritus, Flush)		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-John- son-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dunkelfärbung des Urins ohne Krankheitswert (Ur- sache: Metabolit von Me- tronidazol)	Dysurie, Zystitis, Harnin- kontinenz		
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort		Schwächegefühl		

¹ nach sehr hoher Dosierung oder Langzeitbehandlung

² reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen

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, Version 71, März 2017) 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 wild-typischen 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 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> [△]
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
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</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

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

[△] 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 Metabolite gebildet. Hauptmetabolite 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 Liter.

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 3800 mg/kg KG (Körpergewicht), bei intraperitonealer Zufuhr 3950 mg/kg KG. 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 zehnfach 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 KG pro Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/kg KG pro Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg KG pro Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen tumorerzeugenden Stoff handelt, dessen tumorerzeugendes Potential 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 Wirkungen. 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 KG pro Tag und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg KG 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**

Mikrokristalline Cellulose; Cellulosepulver; Crospovidon (Typ A) (Ph. Eur.); Lactose-Monohydrat; Macrogol 6000; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); vorverkleisterte Stärke (Mais); Povidon K30; 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.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Folie weiß opak und Aluminium-Folie (Blister)

12 Tabletten N 1

14 Tabletten N 1

20 Tabletten N 2

24 Tabletten N 2

30 Tabletten N 3

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 710 94-4200
Fax: +49 30 710 94-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

43328.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.04.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16.02.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin