

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arilin 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 250 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält nicht mehr als 246 Mikrogramm Gluten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „M1“ auf einer Seite, mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Dicke von 4,5 4,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arilin wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren für die Behandlung von:

- Trichomoniasis
- bakterieller Vaginose (*Gardnerella*-Vaginitis, unspezifische Vaginitis)
- Infektionen mit Anaerobiern, insbesondere Infektionen, die von den weiblichen Genitalien, dem Gastrointestinaltrakt, dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder dem Mund-Kiefer-Gesichtsbereich ausgehen

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung von antibakteriellen und antiprotozoischen Mitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die Dosis für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren beträgt 250 mg bis zu einem Maximum von 2 000 mg pro Tag; die durchschnittliche Dosis beträgt 750 mg bis 1 000 mg, üblicherweise in 2 bis 3 Dosen geteilt.

Bei unkomplizierten Infektionen erfordern niedrigere Dosen (500 mg pro Tag oder weniger) eine Behandlung über mehrere Tage (5 bis 7 Tage); bei höheren Dosen (1 000 bis 2 000 mg pro Tag) kann eine kurze Behandlungsdauer (1 bis 3 Tage) ausreichend sein.

Gardnerella-Vaginitis und Trichomoniasis können auch mit einer Einzeldosis von 2 000 mg behandelt werden.

Im Falle von:

- Endometritis und Adnexitis,
- Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich,
- Peritonitis und Abszessen im Abdominalbereich

ist eine systemische Therapie erforderlich (peroral oder intravenös). Die Anfangsdosis sollte 1 500 bis 2 000 mg betragen, mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 000 mg für 5 bis 7 Tage. Nur in Ausnahmefällen darf die Dosis auf 1 500 mg pro Tag erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

In Abhängigkeit vom Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) wird Metronidazol zunehmend über die Fäzes (biliäre Ausscheidung mit dem Stuhl) eliminiert (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Nierenversagen (Anurie) sollte die Dosis auf 400*-500 mg in 12-stündigen Abständen reduziert werden. Da Metronidazol-Metaboliten schnell durch Hämodialyse entfernt werden, ist bei dialysepflichtigen Patienten keine Dosisreduktion erforderlich. Allerdings sollte Metronidazol unmittelbar nach der Hämodialyse erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Metronidazol soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Darreichungsformen wie Filmtabletten, die ganz geschluckt werden müssen, sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet. Gegebenenfalls muss die Verwendung anderer geeigneter Darreichungsformen (z. B. Infusionslösung) in Betracht gezogen werden.

Anaerobe Infektionen

Kinder > 8 Wochen bis 12 Jahren: Die übliche Tagesdosis beträgt 20-30 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg alle 8 Stunden. Die Tagesdosis kann je nach Schwere der Infektion auf 40 mg/kg KG erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 7 Tage.

Kinder < 8 Wochen: 15 mg/kg KG täglich als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg KG alle 12 Stunden.

Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 40 Wochen kann es in der ersten Lebenswoche zu einer Akkumulation von Metronidazol kommen. Daher sollten die Metronidazol-Konzentrationen im Serum vorzugsweise einige Tage nach der Therapie überwacht werden.

Bakterielle Vaginose

Jugendliche: 400 mg* zweimal täglich über 5-7 Tage oder 2 000 mg als Einzeldosis.

Urogenitale Trichomoniasis

Jugendliche: 2 000 mg als Einzeldosis oder 200 mg* dreimal täglich über 7 Tage oder 400 mg* zweimal täglich über 5-7 Tage.

Kinder < 10 Jahre: 40 mg/kg KG als Einzeldosis oder 15-30 mg/kg KG/Tag aufgeteilt in 2-3 Dosen über 7 Tage; 2 000 mg/Dosis dürfen nicht überschritten werden.

* Diese Dosen sind mit diesem Arzneimittel nicht möglich. Für Dosen, die mit dieser Stärke nicht umsetzbar/praktikabel sind, sind andere Stärken (500 mg Filmtabletten) und Arzneimittel (5 mg/ml Infusionslösung) verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen (unzerkaut) mit ausreichend Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung hängt von der Art und Schwere der Grunderkrankung ab und darf im Allgemeinen 10 Tage nicht überschreiten. Dies darf nur in Einzelfällen bei besonders strengen Indikationen überschritten werden. In solchen Fällen ist eine adäquate Überwachung des Patienten (klinische Untersuchung und Labortests) erforderlich. Die Behandlung darf nur in begründeten Einzelfällen wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-Nitroimidazol-Derivate, Weizenstärke oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Ausnahme ist möglich, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel unwirksam sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, hämatopoetischen Störungen oder Störungen des zentralen/peripheren Nervensystems ist vor einer Therapie mit Arilin eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.

Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

Es wurden Fälle von schwerer Hepatotoxizität/akutem Leberversagen, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, die sehr schnell nach Beginn der Behandlung bei Patienten mit Cockayne-Syndrom auftraten, bei Präparaten, die Metronidazol zur systemischen Anwendung enthalten, berichtet. In dieser Population darf Metronidazol nicht verwendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung. Leberfunktionstests müssen unmittelbar vor Beginn der Therapie, während und nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden, bis die Leberfunktion im Normbereich liegt oder bis die Ausgangswerte erreicht sind. Wenn die Leberfunktionswerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Patienten mit Cockayne-Syndrom sind darauf hinzuweisen, alle Symptome einer möglichen Leberschädigung sofort ihrem Arzt zu melden und die Einnahme von Metronidazol zu beenden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol bleibt auch bei Niereninsuffizienz unverändert. In Abhängigkeit vom Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) wird Metronidazol zunehmend über die Fäzes (biliäre Ausscheidung mit dem Stuhl) eliminiert. Bei Nierenversagen (Anurie) sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann eine Akkumulation von Metronidazol-Metaboliten auftreten. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, werden Metronidazol und seine Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse vollständig entfernt. Aus diesem Grund sollte Metronidazol unmittelbar nach der Hämodialyse erneut verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich einer intermittierenden Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse unterziehen, ist keine Dosisanpassung von Metronidazol erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Während einer Langzeitbehandlung sind regelmäßige Blutuntersuchungen angezeigt, da Leukopenie und Granulozytopenie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Periphere Neuropathien können auftreten. Diese äußern sich durch Taubheit oder Kribbeln in den Extremitäten (siehe Abschnitt 4.8).

Beim Auftreten schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) (siehe Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Metronidazol sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Eine pseudomembranöse Enterocolitis kann unter der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In Abhängigkeit von der Indikation ist eine Beendigung der Therapie 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 in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Trichomoniasis ist eine synchrone Behandlung des Sexualpartners angezeigt.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält nur sehr geringe Mengen Gluten (aus Weizenstärke) und wenn Sie an Zöliakie leiden ist es sehr unwahrscheinlich, dass es Probleme verursacht. Eine Filmtablette enthält nicht mehr als 246 Mikrogramm Gluten. Patienten mit einer Weizenallergie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrungszuständen führen.

Bei Patienten, die mit Antikoagulantien vom Warfarintyp behandelt werden, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da die gerinnungshemmende Wirkung durch Metronidazol verstärkt wird.

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

Die Wirkung von Metronidazol wird verringert, wenn Barbiturate und Phenytoin verabreicht werden.

Die Wirkung von Metronidazol wird durch die Verabreichung von Silymarin/Silibinin verringert.

Cimetidin kann in Einzelfällen die Ausscheidung von Metronidazol vermindern und somit zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

Diosmin kann auch zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Metronidazol führen.

Metronidazol kann bei einigen Analysemethoden, die zur Bestimmung von GOT im Serum verwendet werden, zu reduzierten Werten führen.

Der Genuss von Alkohol sollte vermieden werden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen auftreten können, z. B. Hautrötungen im Gesichts- und Halsbereich sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (disulfiram-ähnliche Wirkung).

Bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, besteht das Risiko eines Anstiegs des Ciclosporin-Werts im Serum. Die Serumspiegel von Ciclosporin und Kreatinin sollten genau überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist.

Metronidazol verringert die Clearance von 5-Fluorouracil, was zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen kann.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus mit Metronidazol führt zu einem Anstieg der Tacrolimuskonzentration im Blut. 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.

Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade-de-Pointes wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron berichtet. Es werden regelmäßige EKG-Kontrollen empfohlen. Ambulante Patienten sind anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald sie Anzeichen für Torsade-de-Pointes bemerken wie Schwindelgefühl, Palpitationen oder Synkopen.

Wirkstoffe, 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.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht hinreichend erwiesen. Es gibt widersprüchliche Berichte, insbesondere bezüglich der Frühschwangerschaft. Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Rate von Fehlbildungen ergeben.

Metronidazol hat ein in Versuchen ermitteltes mutagenes und kanzerogenes Potenzial, das beim Menschen noch nicht nachgewiesen wurde. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist noch nicht geklärt.

Metronidazol passiert die Plazentaschranke. In tierexperimentellen Studien zeigte Metronidazol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Arilin sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nur bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Trimester kann Arilin nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung auch für andere Indikationen eingesetzt werden.

Stillzeit

Metronidazol geht in die Muttermilch über und kann nach peroraler Gabe bis zu 100 % des mütterlichen Plasmaspiegels erreichen.

Bei Anwendung während der Stillzeit soll das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden. Im Falle einer Einzeldosistherapie während der Stillzeit soll das Stillen für 24 Stunden unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die männliche Fertilität ergeben, allerdings nur bei Dosen, die deutlich über der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen liegen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Arilin hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und in Verbindung mit Alkohol. Besonders zu Beginn der Behandlung kann Arilin das Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Treten solche Symptome

auf, muss der Patient darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Metronidazol beobachteten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Sie sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit nach MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Hefeinfektionen (z. B. <i>Candida</i>) im Genitalbereich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Granulozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Urtikaria, arzneimittelinduziertes Fieber
	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, periphere Neuropathie, Konvulsionen ^{1, 2}
	Sehr selten	Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Fieber, Kopfschmerzen, Halluzinationen, Lähmung, Lichtempfindlichkeit, Störung des Seh- und Bewegungsvermögens, steifer Nacken), subakutes Kleinhirnsyndrom (z. B. Ataxie, Dysarthrie, Gangstörung, Nystagmus und Tremor), kann nach Absetzen der Behandlung verschwinden
	Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen, z. B. Diplopie und Myopie (meist vorübergehend)
	Nicht bekannt	Optische Neuropathie/Optische Neuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Hypoakusis/Hörverlust (einschließlich sensorineuraler Hörverlust), Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Geschmacksstörungen (z. B. metallischer Geschmack), bitteres Aufstoßen, belegte Zunge, Glossitis, Stomatitis, Magendruck, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhö
	Sehr selten	Pankreatitis ² , pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberfunktionsstörungen (z. B. Anstieg der Transaminasen [AST, ALT], der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins im Serum)
	Sehr selten	Ikterus ² , cholestatische Hepatitis

	Nicht bekannt	Leberversagen (das eine Lebertransplantation erfordert) bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antibiotika behandelt werden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautreaktionen (z. B. urtikarielles Exanthem, pustulöser Ausschlag, Pruritus, Rötung)
	Nicht bekannt	Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, fixes Arzneiexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dunkelfärbung des Urins ohne klinische Bedeutung (aufgrund eines Metronidazol-Metaboliten)
	Gelegentlich	Dysurie, Zystitis, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schwächegefühl

1 nach sehr hoher Dosierung oder Langzeitbehandlung

2 reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen

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 Enterocolitis

Bei Auftreten einer pseudomembranösen Enterocolitis 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 Arilin sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

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

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Einzeldosen von bis zu 15 g Metronidazol in suizidaler Absicht wurden Übelkeit, Erbrechen, Hyperreflexie, Ataxie, Tachykardie, Dyspnoe und Desorientierung beobachtet. Todesfälle sind nicht beschrieben.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Protozoen-Erkrankungen; Mittel gegen Amöbiasis und andere Protozoen-Erkrankungen; Nitroimidazol-Derivate, ATC-Code: P01AB01

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 DNA angreifen. Nitroso-Radikale bilden Addukte mit Basenpaaren in der DNA, wodurch es zu DNA-Strangbrüchen und nachfolgend zum Zelltod kommt.

Beziehung(en) 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) eine vollständige Kreuzresistenz.

Grenzwerte

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

Grenzwerte von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (v14.0, gültig seit 01.01.2024)

Erreger	Sensibel	Resistent
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen		
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen		
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFF) und gelten für die orale Behandlung von *C. difficile*-Infektionen. 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

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 aufgrund 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 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<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>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> ¹
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.

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

¹ Resistenzrate bei einmalig vorbehandelten Patienten bereits ≥ 50 %.

^Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 % der Substanz im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8-24 Stunden, erreicht wird.

Biotransformation

Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6-10) Stunden. Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metabolite gebildet. Hauptmetaboliten sind der Hydroxymetabolit [1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol] und der „saure“ Metabolit (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl-essigsäure).

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.

Elimination

Circa 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. Allerdings wird Metronidazol mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) vermehrt über die Fäzes (biliär mit dem Stuhl) ausgeschieden.

Bei schwerem Leberversagen ist mit einer verzögerten Ausscheidung zu rechnen. Die Serumhalbwertszeit kann sich bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion auf bis zu 30 Stunden verlängern. Die Proteinbindung liegt unter 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 Liter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität wurden bei der Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26-80 Wochen keine Effekte beobachtet. Nur bei Dosen von 300-600 mg Metronidazol/kg KG/Tag traten Hodendystrophien und Prostata-Atrophien auf. Toxische Wirkungen bei Hunden, die 75 mg Metronidazol/kg KG/Tag erhielten, äußerten sich als Ataxie und Tremor. Studien an Affen zeigten eine dosisabhängige Zunahme der hepatozellulären Degeneration nach einjähriger Verabreichung von 45, 100 und 225 mg Metronidazol/kg KG/Tag. Die niedrigste toxische Dosis für eine 8-wöchige kontinuierliche orale Verabreichung beim Menschen wurde mit 18 mg Metronidazol/kg KG/Tag angegeben. Zu den insgesamt seltenen Nebenwirkungen gehören cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Metronidazol zeigte in einer Reihe von Tests an Bakterien mit unterschiedlichen Aktivierungssystemen signifikante mutagene Wirkungen. Eine Reihe anderer *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verliefen negativ. In den Lymphozyten von Patienten nach längerer Therapie mit Metronidazol wurden erhöhte Raten von Chromosomenmutationen festgestellt. Tierexperimentelle Untersuchungen an verschiedenen Nagetieren haben gezeigt, dass Metronidazol eine tumorerzeugende Substanz mit einem schwachen tumorerzeugenden Potenzial ist. Auch wenn Nachbeobachtungen beim Menschen keinen Beweis dafür erbracht haben, dass die Verabreichung von Metronidazol zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, bleibt das theoretische Risiko aufgrund des Metaboliten bestehen, der von der Bakterienflora gebildet wird und in sehr geringen Mengen im Urin nachgewiesen werden kann. Tierstudien haben bei Ratten bis zu einer Dosis von 200 mg Metronidazol/kg KG/Tag und bei Kaninchen bis zu 150 mg Metronidazol/kg KG/Tag keine teratogene oder andere embryotoxische Wirkungen gezeigt. Metronidazol hat eine gute Gewebegängigkeit, so dass die Plazenta keine Barriere darstellt. Der Gehalt in der Muttermilch ist ebenfalls hoch (mehr als 50 % des Serumwertes). Hohe Dosen von Metronidazol (etwa 30-mal höher als die maximale orale Humandosis) führten bei Ratten und Mäusen zu Unfruchtbarkeit und Hodentoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Weizenstärke (enthält Gluten)

Povidon K30

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol 20000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 20, 21 oder 40 Filmtabletten.

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

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstraße 56

33611 Bielefeld

Tel.: +49 (0) 521 8808-05

Fax: +49 (0) 521 8808-334

E-Mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005910.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig