

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol Artesan-Drossapharm 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Metronidazol Artesan-Drossapharm enthält 250 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 10 mg Saccharose, 50 mg Lactose und 0.45 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Creemefarbene, biplane, runde Tablette mit Facettenrand.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol Artesan-Drossapharm bei Erwachsenen und Kindern angezeigt:

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

Bei Mischinfektionen mit aeroben und anaeroben Erregern müssen zur Bekämpfung aerober Infektionen geeignete Antibiotika zusätzlich zu Metronidazol Artesan-Drossapharm verabreicht werden.

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

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten sowie nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie.

Folgende Dosierungsrichtlinien können empfohlen werden:

Erwachsene

Die Dosis beträgt 0,25 g bis maximal 2 g pro Tag, das entspricht 1 bis maximal 8 Tabletten Metronidazol Artesan-Drossapharm. Die mittlere Dosis beträgt 0,75 - 1 g. Sie wird gewöhnlich auf 2 - 3 Einzeldosen verteilt.

Bei unkomplizierten Infektionen ist bei niedriger Dosierung (0,5 g Metronidazol pro Tag oder weniger) eine mehrtägige Behandlung (5 - 7 Tage) erforderlich, bei höherer Dosierung (1 g – 2 g 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 4 Tabletten (entsprechen 1 g Metronidazol) pro Tag (aufgeteilt in 2 - 3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage verabreicht werden und bei Trichomoniasis - insbesondere in hartnäckigen Fällen - 3 – 4 – (6) Tabletten (entsprechen 0,75 - 1 - (1,5) 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 1,5 g – 2 g Metronidazol (6 – 8 Tabletten Metronidazol Artesan-Drossapharm) sein mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g (4 Tabletten) für 5 - 7 Tage. Nur in Ausnahmefällen sollte die Dosis auf 1,5 g Metronidazol (6 Tabletten Metronidazol Artesan-Drossapharm) pro Tag gesteigert werden.

Die Prophylaxe sollte auf eine einmalige Gabe von 0,5 g bis maximal 2 g (2 – 8 Tabletten) beschränkt bleiben.

Kinder und Jugendliche

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

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

Bei urogenitaler Trichomoniasis erhalten Heranwachsende 2 g als Einmalgabe oder zweimal täglich 400 mg über 5 bis 7 Tage.

Kinder unter 10 Jahren nehmen 40 mg/kg als Einmalgabe (max. 2 g) oder 7 Tage lang 15 mg bis 30 mg/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 behandelt.

Kinder von 7 bis 10 Jahre: 1000 mg einmal täglich über 3 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahre: 600 mg bis 800 mg einmal täglich über 3 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahre: 500 mg einmal täglich über 3 Tage.

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

Bei Amöbiasis erhalten Kinder über 10 Jahre 400 mg bis 800 mg dreimal täglich über 5 bis 10 Tage.

Kinder unter 10 Jahre erhalten 35 mg bis 50 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5 bis 10 Tage (max. 2,4 g/Tag).

Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Kindern werden 20 mg/kg pro Tag (max. zweimal 500 mg/Tag) über 7 bis 14 Tage angewendet. Vor Behandlungsbeginn sind die offiziellen Therapieempfehlungen zu beachten.

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Da bei schwerer Leberinsuffizienz die Serum-Halbwertszeit verlängert und die Plasmaclearance verzögert ist, benötigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 5.2.).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungserfolg. In den meisten Fällen ist eine Behandlung von 7 Tagen ausreichend. Falls aus medizinischen Gründen erforderlich, kann eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus fortgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4.).

Art der Anwendung

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

Die Tabletten sind ungeeignet für Kinder, die noch keine oralen Arzneimittel schlucken können.

Außerdem kann die erforderliche Dosis in mg/kg (s.o.) mit Tabletten oftmals nicht erreicht werden.

Hinweis

Bei Trichomoniasis ist eine Untersuchung und gegebenenfalls synchrone Behandlung des Sexualpartners angezeigt. Geschlechtsverkehr sollte während der Therapie unterbleiben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metronidazol oder anderen Nitroimidazol-Derivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Behandlung mit Metronidazol Artesan-Drossapharm 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. Dabei ist eine angemessene Überwachung des Patienten (klinische Überwachung und Laborkontrollen) erforderlich. Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden.

Über das Auftreten von Krampfanfällen und peripherer Neuropathie, die sich hauptsächlich in Form von Taubheit und Parästhesien der Extremitäten äußert, wurde bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, berichtet. Falls Anzeichen neurologischer Störungen

auftreten, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf eine Fortsetzung der Behandlung unverzüglich zu überprüfen.

Im Falle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) ist die Behandlung mit Metronidazol Artesan-Drossapharm unverzüglich abubrechen, und übliche Maßnahmen der Notfallbehandlung sind durch entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal einzuleiten.

Schwere anhaltende Durchfälle, die während der Behandlung oder in den nachfolgenden Wochen auftreten, können durch pseudomembranöse Enterokolitis verursacht sein (in den meisten Fällen durch *Clostridium difficile*), siehe Abschnitt 4.8. Diese durch die antibiotische Therapie bedingte Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert unverzüglich eine geeignete Behandlung. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Längerfristige Therapie kann zu Knochenmarksdepression und damit zur Störung der Blutbildung führen. Auswirkungen siehe Abschnitt 4.8. Daher ist das Blutbild während länger dauernder Therapie sorgfältig zu überwachen.

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 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.

Beeinflussung von Labortests

Metronidazol stört die spektrophotometrische Bestimmung von AST, ALT, LDH, Triglyceriden und Glucose. Es werden falsch niedrige Werte gemessen.

Metronidazol zeigt eine starke Absorption im Bereich der Wellenlänge, bei der NADH bestimmt wird. Dadurch können bei Anwendung von „continuous-flow“-Verfahren, die auf der Bestimmung der NADH-Abnahme am Endpunkt basieren, erhöhte Leberenzym-

Konzentrationen erniedrigt werden. Über ungewöhnlich niedrige Leberenzymwerte, einschließlich Nullwerte, wurde berichtet.

Metronidazol Artesan-Drossapharm enthält Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metronidazol Artesan-Drossapharm nicht einnehmen.

Metronidazol Artesan-Drossapharm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu «natriumfrei».

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

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

Disulfiram

Die Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

Cumarinderivate

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

Lithium

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

Phenytoin

Eine Wirkungsverminderung von Metronidazol tritt bei Gabe von Barbituraten und Phenytoin ein.

Cimetidin

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

Busulfan

Gleichzeitig verabreichtes Metronidazol kann die Plasmakonzentration von Busulfan signifikant erhöhen. Der Mechanismus der Wechselwirkung wurde bisher nicht beschrieben.

Aufgrund des hohen toxischen Potentials und von Todesfällen, die mit erhöhten Plasmaspiegeln von Busulfan im Zusammenhang stehen, ist die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und Busulfan zu vermeiden.

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.

Fluorouracil

Metronidazol hemmt die Metabolisierung von gleichzeitig verabreichtem Fluorouracil; die Plasmakonzentration von Fluorouracil wird dadurch erhöht.

Ciclosporin

Gleichzeitige Therapie mit Ciclosporin und Metronidazol kann zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ciclosporin führen. Daher sind häufige Kontrollen der Ciclosporin-Serumkonzentration und des Serum-Kreatinins erforderlich.

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.

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 Metronidazol keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3.). Metronidazol Artesan-Drossapharm 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 Artesan-Drossapharm 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 Halbwertszeit des Metronidazols für mindestens 2 – 3 Tage nicht gestillt werden.

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

Metronidazol Artesan-Drossapharm 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

Nebenwirkungen treten hauptsächlich bei hohen Dosierungen oder längerfristiger Behandlung auf. Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, abnormale Geschmacksempfindungen und das Risiko der Entwicklung von Neuropathien während längerfristiger Anwendung.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan -klasse (MedDRA- Terminologie)	Häufig ($\geq 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sprosspilz- infektionen (z.B. Candida) im Genitalbereich			
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Leukopenie, Thrombozyto- penie und Granulozytopenie. Daher sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt (s. Abschnitt 4.4).			Aplastische Anämie, Agranulocy- tose
Erkrankungen des Immun- systems		Anaphylaktische Reaktionen		Anaphylakt ischer Schock (s. Abschnitt 4.4).	Steven- Johnson- Syndrom; derartige Reaktionen müssen unverzüglich behandelt werden (s. Abschnitt 4.4).

Systemorgan -klasse (MedDRA- Terminologie)	Häufig (≥1/10)	Gelegentlich (≥ 1/100 - < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheitszu- stände, Erregbar- keit, Depression			
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Ataxie. Periphere Neuropathien und Krampfanfälle. Erstere äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten. Sehstörungen. Beim Auftreten von Krampf- anfällen oder Neuropathien ist der behandelnde Arzt sofort zu verständigen (s. Abschnitt 4.4).		Enzephalo- pathie	
Augener- krankungen		Sehstörungen, Doppeltsehen, Kurzsichtigkeit			Blickkrampf
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magen-			Pankreati- tis. pseudo- membra- nöse Enteroko- litis (s.	

Systemorgan -klasse (MedDRA- Terminologie)	Häufig (≥1/10)	Gelegentlich (≥ 1/100 - < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	drücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosig- keit, Durchfall			Abschnitt 4.4).	
Leber- und Gallen- erkrankungen		Leberfunktions- störungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum)		Hepatitis, Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem)			
Skelettmus- kulatur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen		Arthralgie, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoff- wechsel- produkt des Metronidazols; ohne Krank- heitswert)	Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz			
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabrei- chungsort		Arzneimittelfieber. Schwächegefühl			

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 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.

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 Resistenz-determinanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.
- Die Metronidazol-Resistenz bei *Helicobacter pylori* beruht auf Mutationen in einem Gen, das für die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen bewirken einen Austausch von Aminosäuren und damit einen Funktionsverlust des Enzyms. Somit unterbleibt der Aktivierungsschritt vom Metronidazol zum reaktiven Nitroso-Radikal.

Es besteht zwischen Metronidazol und den anderen Nitroimidazolderivaten (Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol) vollständige Kreuzresistenz.

Grenzwerte

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. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 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: Mai 2024):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<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. °
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> °
<i>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ¹
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
<i>Gram-positive Mikroorganismen</i>
<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 bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten $\geq 50\%$.

^Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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.

Metronidazol erscheint in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten wie Galle, Knochen, Hirnabszessen, Liquor, Leber, Speichel, Sperma und Scheidensekret und erreicht dabei ähnliche Konzentrationen wie im Blutplasma. Es passiert auch die Plazentaschranke und erscheint in der Muttermilch in gleicher Konzentration wie im Serum. Die Eiweißbindung liegt unter 20%, das scheinbare Verteilungsvolumen bei 36 l.

Metabolismus

Metronidazol wird in der Leber durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im Serum ist der der Hydroxymetabolit (1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol) und der Hauptmetabolit im Urin ist der „saure“ Metabolit (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl-essigsäure).

Elimination

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. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 8 (6 – 10) Stunden.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit verzögerter Plasmaclearance und einer verlängerten Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 Std.) zu rechnen.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahre 1998 durchgeführte Bioäquivalenzstudie an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat		Referenzpräparat	
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
Maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) [$\mu\text{g/ml}$]	4,97	1,56	5,86	1,96
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ($t_{\max}$) [h]	0,96	0,61	0,74	0,40
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-t_{\text{last}}}$) [$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$]	45,82	9,58	47,59	11,45

(Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite)

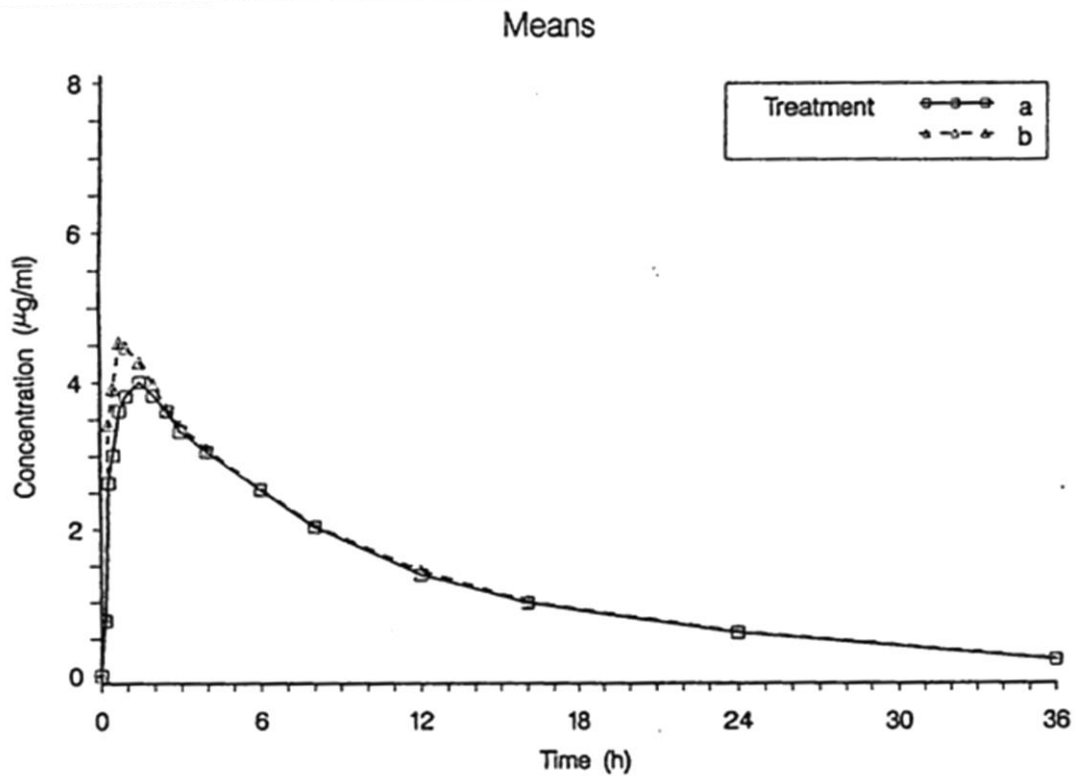


Figure 1: Mean Serum Concentrations
Means $\pm$ Standard Deviation

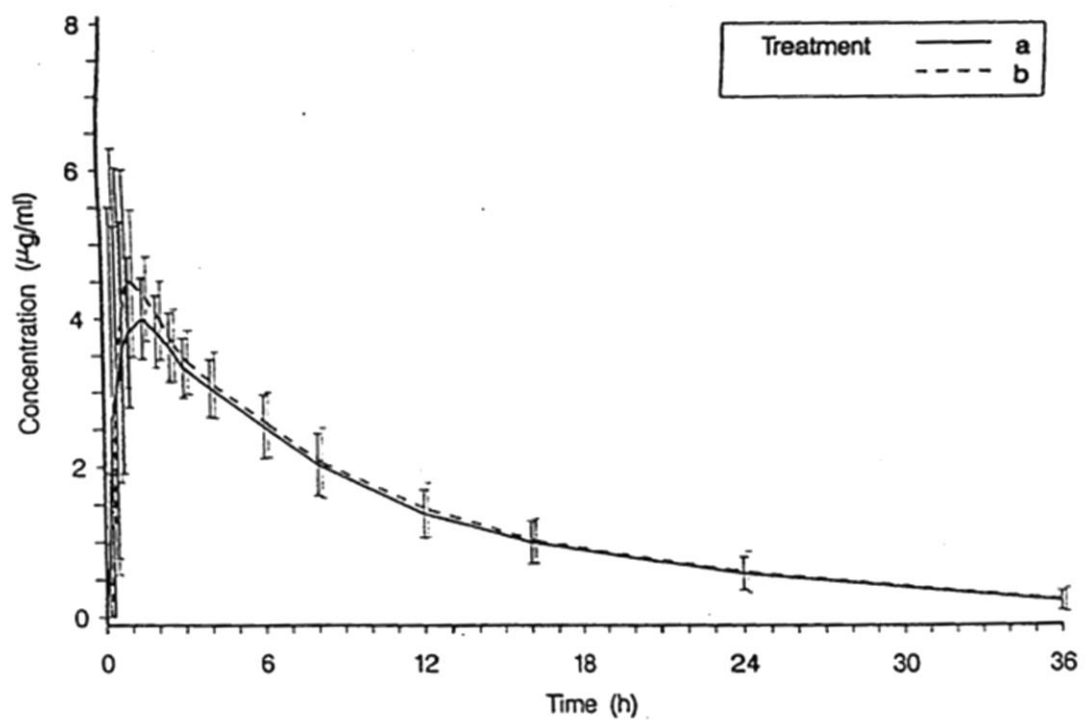


Figure 2: Mean Serum Concentrations and Standard Deviations

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26 – 80 Wochen wurden Hoden- und Prostatadystrophien beobachtet, jedoch nur nach hohen Dosen. Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor. In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über ein Jahr eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

Metronidazol hat nach Nitroreduktion eine mutagene Wirkung auf Bakterien. Methodisch valide Untersuchungen ergaben jedoch keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung an Säugetierzellen in vitro und in vivo. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, ergaben keinen relevanten Hinweis auf DNA-schädigende Wirkung.

Es gibt Hinweise auf tumor erzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei transgenen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packung mit 12 Tabletten

Packung mit 24 Tabletten

Musterpackung: Blister mit 14 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Drossapharm GmbH

Wallbrunnstraße 24

79539 Lörrach

8. ZULASSUNGSNUMMER

45054.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.05.2000

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig