

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anaerobex - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Metronidazol.
Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 112,5 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer Tabletten, oblong, mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Infektionen mit Metronidazol-empfindlichen Erregern: Hirnabszess, Lungenabszess, Septikämie (je nach Art der Primärinfektion und Empfindlichkeit der Erreger), septischer Abort, Endocarditis (verursacht durch Bacteroides-Spezies), akute nekrotisierende Gingivitis (Plaut-Vincent-Angina), perityphlitisches und andere intraabdominale Abszesse, nach Laparotomie.
- Zur gezielten Prophylaxe von Anaerobierinfektionen in Magen-Darm-Chirurgie und Gynäkologie.
- Metronidazol eignet sich zur Behandlung der durch Gardnerella vaginalis hervorgerufenen unspezifischen Vaginitis ("Aminkolpitis").
- Zur Therapie von Infektionen mit Helicobacter pylori (Gastritis, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni).

Nationale und internationale Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

- Infektionen mit anaeroben Bakterien:
Jugendliche und Erwachsene:
3 x täglich 500 mg Metronidazol.
Kinder im Alter von 8 Wochen bis 12 Jahren:
3 x täglich 7,5 mg Metronidazol / kg Körpergewicht oder 20 - 30 mg/kg einmal pro Tag.

In der Regel sind 7 Tage Behandlungsdauer ausreichend.

- Aminkolpitis:
Beide Partner nehmen entweder 2000 mg als Einzeldosis oder 2 x täglich 500 mg Metronidazol für eine Dauer von 5 - 7 Tagen ein.
Die gleichzeitige Behandlung des jeweiligen Sexualpartners ist zur Vermeidung von Reinfektionen unbedingt erforderlich.

 - Infektionen mit H. pylori:
Jugendliche und Erwachsene:
Bei Patienten mit gastro-duodenalen Ulcera infolge einer H. pylori Infektion ist eine Eradikationstherapie mit kombinierter Anwendung geeigneter Antibiotika und entsprechenden Dosisschemata durchzuführen. Die Auswahl entsprechender Schemata einer Eradikationstherapie soll auf Basis der Patientenverträglichkeit und therapeutischer Richtlinien erfolgen. Folgende Kombinationen wurden getestet:
 - a) Omeprazol 20 mg, Clarithromycin 250 mg, Metronidazol 500 mg, jeweils 2 x täglich über 7 Tage.
 - b) 300 mg Ranitidin täglich zusammen mit Amoxicillin (3 x täglich 750 mg) und Metronidazol (3 x täglich 500 mg) über einen Zeitraum von 12 bis 14 Tagen.
Kinder:
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.
- Prophylaxe von Anaerobier-Infektionen:
Jugendliche und Erwachsene:
Präoperativ 3 x 500 mg Metronidazol im 8-stündigen Abstand in den 24 Stunden vor der Operation
oder eine einmalige Gabe von 1500 mg 1 – 2 h vor der Operation
Zusätzlich sollen postoperativ 2 Anaerobex-Suppositorien pro Tag im Abstand von 12 Stunden verabreicht werden.

Kinder unter 12 Jahren:
20 - 30 mg/kg als Einzeldosis 1 – 2 Stunden vor der Operation

 - Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:
Während die Pharmakokinetik von Metronidazol (Muttersubstanz) durch eine renale Insuffizienz nicht beeinträchtigt ist, kann es bei einer Nierenfunktionseinschränkung zur Kumulation der Metaboliten kommen. Aus diesem Grund sollten bei Kreatinin-Clearance-Werten ab 30 ml/min und weniger die Dosierungsintervalle verlängert und nicht mehr als 2 x 500 mg Metronidazol innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. Eine Kontrolle der Blutspiegel von Metronidazol und seinen Metaboliten wird empfohlen.

 - Hämodialyse:
Sowohl Metronidazol als auch die beiden Metaboliten sind gut dialysierbar.
Die Dialyseclearance ändert sich in Abhängigkeit von der Dialysezeit und der verwendeten Membran, wobei die Clearance-Kapazität der Dialysegeräte für Harnstoff und Kreatinin nicht mit der Metronidazol-Clearance korreliert. Da unter der Hämodialyse die Eliminationshalbwertszeit von Metronidazol stark verkürzt sein kann (z.B. auf ca. 3 Stunden), ist nach der Dialyse unter Umständen eine zusätzliche Dosis zu verabreichen.

- Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Leberinsuffizienz müssen Dosis und Dosisintervalle entsprechend dem Grad der Funktionsstörung angepasst werden.
- Dosierung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Bei Ileostomie-Patienten wird eine Dosisreduktion auf $\frac{2}{3}$ der Normaldosis empfohlen.
- Dosierung bei älteren Patienten:
Bei Patienten über 70 Jahre beobachtet man oft eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit und höhere Blutspiegel von Metronidazol, auch dann, wenn sowohl Leber- als auch Nierenfunktion intakt sind. In diesen Fällen ist eine Reduktion der Standarddosis empfehlenswert.

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Filmtabletten, die unzerkaut einzunehmen sind, im Allgemeinen nicht geeignet.

Art der Anwendung:

Oral.

Unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (kein alkoholhaltiges Getränk!) zu oder nach den Mahlzeiten einnehmen.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung.

Die Behandlung mit Anaerobex oder einem anderen Nitroimidazol-haltigen Medikament darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten.

Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden.

Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden. Die Begrenzung der Therapie-dauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde (siehe 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metronidazol, andere Nitroimidazolderivate oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Störungen der Blutbildung (z.B. Leukopenie),
- Erkrankungen des Zentralnervensystems (z.B. Anfallsanamnese),
- Alkohol während der Behandlung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Hepatopathien ist Vorsicht geboten (siehe auch 4.2 "Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion").

Bei aerob-anaeroben Mischinfektionen muss zur Abdeckung des aeroben Keimanteils ein entsprechendes Antibiotikum zusätzlich verwendet werden.

Bei der Behandlung schwerer Anaerobier-bedingter Infektionen wird üblicherweise anfangs die intravenöse Form von Metronidazol verwendet. Die Therapie kann auf eine Oraltherapie umgestellt werden, sobald es der Zustand des Patienten erlaubt.

Bei länger dauernder Behandlung mit Metronidazol (mehr als 10 Tage) sind Blutbildkontrollen (besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl) sowie Leber- und Nierenfunktionskontrollen durchzuführen. Außerdem sollte besonders auf periphere oder zentralnervöse Nebenwirkungen geachtet werden, wie z. B. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und

Krampfanfälle. Eine eventuell erforderliche Therapiewiederholung sollte nicht vor 4 bis 6 Wochen erfolgen (siehe 4.2).

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischem Schock) muss die Behandlung mit Anaerobex sofort abgebrochen werden, und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Beim Auftreten von zentralen oder peripheren neurologischen Symptomen (Konvulsionen, Ataxien, Parästhesien etc.) ist die Therapie abzubrechen. Ebenso sollte bei ausgeprägten Leukopenien oder Hautreaktionen die Behandlung beendet werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Metronidazol sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. mit Vancomycin oral). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Während der Therapie mit Metronidazol ist jeglicher Alkoholgenuss zu vermeiden (Alkoholintoleranz).

Bei künstlicher Ernährung des Patienten mit oralen und parenteralen Lösungen sollte darauf geachtet werden, dass nur äthanolfreie Lösungen verwendet werden.

Über die Beeinflussung von Laborparametern siehe 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen".

Patienten, die eine orale Antikoagulantientherapie erhalten, müssen sorgfältig überwacht und eventuell neu eingestellt werden.

Bei Aminkolpitis ist stets eine Partnerbehandlung erforderlich. Die Patienten sind über die erforderlichen Hygienemaßnahmen aufzuklären (Unterwäsche und Handtücher sollen täglich gewechselt werden, die Bettwäsche nach Beendigung der Therapie. Die gebrauchte Wäsche soll ausgekocht werden.).

1 Filmtablette enthält 112,5 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactoseintoleranz, einem Lapp-Lactasemangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Disulfiram

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Disulfiram wird die Wirkung von Disulfiram verstärkt, wodurch es zu Psychosen und Verwirrheitszuständen kommen kann.

Orale Antikoagulantien

Metronidazol verstärkt die gerinnungshemmende Wirkung oraler Antikoagulantien.

Cimetidin

Cimetidin kann den Metronidazol-Metabolismus in der Leber hemmen und dadurch zu höheren Metronidazol-Plasmaspiegeln führen.

Barbiturate und Phenytoin

Bei Langzeittherapie mit stark die mikrosomalen Enzyme stimulierenden Substanzen (z.B. Phenobarbital oder Phenytoin) kann die Pharmakokinetik von Metronidazol mitunter so verändert werden, dass mit der üblichen Standarddosierung keine ausreichenden Konzentrationen der Wirksubstanz aufrecht erhalten werden können.

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.

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.

Mycophenolat-Mofetil

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.

Aztreonam

Bei kombinierter Anwendung von Metronidazol und Aztreonam werden die maximalen Serumkonzentrationen von Aztreonam durch Metronidazol um ca. 10% erniedrigt.

Doxycyclin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metronidazol und Doxycyclin ist eine gegenseitige Wirkungsverstärkung gegen Anaerobier möglich.

Alkohol

Nach Alkoholkonsum kann es zu einem Antabus-artigen Erscheinungsbild mit Übelkeit, Erbrechen, Flush und Blutdruckabfall kommen. Ein veränderter Geschmack alkoholischer Getränke wurde ebenfalls berichtet.

Nach Alkoholkonsum während einer Metronidazol-Therapie in der Schwangerschaft kann es, bedingt durch die Zytotoxizität und Teratogenität von Azetaldehyd, zum Auftreten eines fetalen Alkoholsyndroms kommen.

Zytostatika

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Zytostatika kann deren myelosuppressive Wirkung gesteigert werden.

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol und Lithium kann es zu erhöhten Lithium-Plasmaspiegeln kommen.

Antagonismen oder Wechselwirkungen mit anderen Antibiotika sind nicht bekannt.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen derzeit keine Daten zur Auswirkung von Metronidazol auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Metronidazol wirkt mutagen bei Bakterien und kanzerogen bei einigen Nagetieren. Ein teratogener Effekt beim Menschen kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Da Metronidazol die Plazentaschranke überschreitet, darf es im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht systemisch angewendet werden, im zweiten und dritten Trimenon ist eine Anwendung bei strenger Indikationsstellung (Risikoabwägung) vertretbar.

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

Da Metronidazol verschiedene Störungen des Nervensystems und des Sehvermögens bewirken kann (siehe 4.8 Nebenwirkungen), kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

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).

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern entsprechen denen von Erwachsenen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sprosspilzinfektionen (z.B. Candida) im Genitalbereich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: reversible Neutropenie, Granulozytopenie und Leukopenie

Sehr selten: Thrombozytopenie und aplastische Anämie.

Nicht bekannt: Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Urtikaria, Exanthem, fixiertes Arzneimittelexanthem, Juckreiz, Arzneimittelfieber

Selten: anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.
Nicht bekannt: Stevens-Johnson- Syndrom; derartige Reaktionen müssen unverzüglich behandelt werden (s. Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression
Selten: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: zentralnervöse Störungen (Schwindel, Ataxie, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit) sowie periphere Neuropathien (Parästhesien) – meist vom sensorischen Typ
Sehr selten: Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Doppelsehen, Kurzsichtigkeit
Nicht bekannt: Blickkrampf

Herzkrankungen:

Sehr selten: Abflachung der T-Welle im EKG.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Obstipation
Selten: abdominale Krämpfe
Sehr selten: pseudomembranöse Colitis sowie Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum)
Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols; ohne Krankheitswert)
Gelegentlich: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Arzneimittelfieber, Schwächegefühl

4.9 Überdosierung

Eine Einzeldosis bis zu 15 g Metronidazol resultiert in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Hyperreflexie, Tachykardie, Atemnot und Desorientiertheit.

Nach 5 - 7 Tagen mit Dosen zwischen 6 und 10,4 g jeden Tag wurden neurotoxische Effekte beobachtet (einschließlich epileptischer Anfall und periphere Neuropathie).

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Deshalb soll die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Sowohl Metronidazol als auch die beiden Hauptmetaboliten sind gut dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfectiva zur systemischen Anwendung, Metronidazol

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 geklärt:

Metronidazol-resistente Bacteroides-Stämme besitzen Resistenzdeterminanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, welche Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.

Die Metronidazol-Resistenz bei Helicobacter pylori beruht auf Mutationen in einem Gen, das für die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen bewirken einen Austausch von Aminosäuren und damit einen Funktionsverlust des Enzyms. Somit unterbleibt der Aktivierungsschritt vom Metronidazol zum reaktiven Nitroso-Radikal.

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

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

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 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: Dezember 2010):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium 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>Gardnerella vaginalis</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>
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.
<i>Gram-negative Mikroorganismen</i>
<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.

Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Metronidazol wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Bioverfügbarkeit 80 - 100%). Die höchsten Serumkonzentrationen werden nach 1 - 2 Stunden erreicht, gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Resorption zwar zeitlich verzögern, ihr Ausmaß aber nicht beeinträchtigen. Die Serumkonzentrationen von Metronidazol sind proportional der verabreichten Dosis. Die orale Verabreichung von 250 mg führt bei Erwachsenen zu Serumspitzenkonzentrationen von ca. 5 mg/l.

Verteilung:

Metronidazol zeigt eine gute Gewebe- und Liquorpenetration und ist nur gering an Plasmaproteine gebunden (bis 20%). Chemotherapeutisch wirksame Spiegel werden unter anderem im Myometrium, in der Tube, im Wundsekret, in Abszesshöhlen, im Vaginalsekret,

in der Samenflüssigkeit, im Harn, im Speichel, in der Peritonealflüssigkeit, im Fruchtwasser und in der Muttermilch gefunden.

Die Eiweißbindung liegt unter 20%, das scheinbare Verteilungsvolumen bei 36 l.

Metabolisation:

Metronidazol wird bis zu 60% in der Leber durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung abgebaut, wobei der Hauptmetabolit (Hydroxy-Metronidazol) ebenfalls eine antimikrobielle sowie eine antiparasitäre Aktivität aufweist.

Elimination:

Metronidazol wird hauptsächlich renal ausgeschieden (Urine Recovery 60 - 80%). Im Urin erscheinen als Ausscheidungsprodukte neben der Muttersubstanz auch Metaboliten, und zwar ein Hydroxy- und ein Säuremetabolit, die durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung entstehen. Der Anteil von unverändertem Metronidazol an der Gesamtausscheidung beträgt rund 20%. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten besitzen in vitro trichomonazide und bakterizide Eigenschaften. Die renale Clearance von Metronidazol beträgt ca. 10 ml/min/1,73 m². Beim gesunden Erwachsenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 8 Stunden.

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen:

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Säuglingen in den ersten beiden Lebensmonaten auf ca. 18 Stunden, bei unreifen Frühgeborenen auf bis zu ca. 100 Stunden verlängert.

Eine verminderte Nierenfunktion verändert die Pharmakokinetik der Muttersubstanz nicht wesentlich, führt aber bei länger dauernder Verabreichung zur Kumulation der Metaboliten.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Plasma-Clearance von Metronidazol vermindert und es ist mit einer verlängerten Serum-Halbwertszeit (bis zu 30 Stunden) zu rechnen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Ähnliche Studien bei Hamstern zeigten aber keinerlei karzinogenen Effekte. Einige In-vitro-Studien (Tests an Bakterien) lassen auf eine mutagene Aktivität schließen. Die entsprechenden Untersuchungen bei Säugetieren ließen aber kein Potential bezüglich genetischer Schädigungen erkennen. In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer Therapie mit Metronidazol erhöhte Quoten an Chromosomenmutationen gefunden.

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.

Reproduktionsstudien mit Metronidazol bei Ratten, denen die bis zu fünffache humanäquivalente Dosis verabreicht wurde, zeigten ebenfalls keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Anzeichen für eine fetale Toxizität. Auch die orale Verabreichung an trächtige Mäuse zeigte keine fetotoxischen Effekte, während die intraperitoneale Gabe humanäquivalenter Dosen toxische Wirkungen bei Mäusefeten hervorrief.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Natriumcarboxymethylstärke, Hypromellose, Talkum, Magnesiumstearat, Macrogl 20000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung zu 10 und 14 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

16.494

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22/05/1979 /

10. STAND DER INFORMATION

10/2011

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig