

03.12.2009

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anaerobex - Suppositorien

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält 1000 mg Metronidazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen.

Weißer bis schwach gelbliche Suppositorien.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Infektionen mit Metronidazol-empfindlichen Erregern, wie durch Anaerobier hervorgerufene Septikämie, Hirnabszess, Lungenabszess, septischer Abort, Endocarditis (verursacht durch Bacteroides-Spezies), akute nekrotisierende Gingivitis (Plaut-Vincent-Angina), perityphlitische und andere intraabdominale Abszesse, nach Laparotomie.
- Zur gezielten Prophylaxe von Anaerobierinfektionen in Chirurgie und Gynäkologie.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

- Therapie: 2 x täglich 1 Suppositorium.
- Prophylaxe: Postoperativ genügen bei exakter Dosierung 2 Suppositorien pro Tag im Abstand von 12 Stunden. Wenn hingegen die Sicherheit der Retention der Zäpfchen im Darm nicht gewährleistet ist, sind insbesondere bei schweren Infektionen 3 Suppositorien pro Tag angezeigt. Präoperativ soll zusätzlich 3 x 1 Anaerobex Filmtablette täglich durch 1 bis 3 Tage eingenommen werden.

Anaerobex - Suppositorien sollen nicht länger als 10 Tage verabreicht werden.

- *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 1 Suppositorium (1000 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 Dialyse-Clearance 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 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.

Art der Anwendung:

Zur rektalen Anwendung.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Metronidazol oder 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 länger dauernder Behandlung mit Metronidazol (mehr als 10 Tage) sind Blutbildkontrollen sowie Leber- und Nierenfunktionskontrollen durchzuführen. Eine eventuell erforderliche Therapiewiederholung sollte nicht vor 4 bis 6 Wochen erfolgen.

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. 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.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Metronidazol verstärkt die gerinnungshemmende Wirkung oraler Antikoagulantien.

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

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.

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

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

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.

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

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

Antagonismen oder Wechselwirkungen mit anderen Antibiotika sind nicht bekannt.

Folgende Labortestwerte können verändert werden: SGOT, SGPT, LDH, Triglyceride.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Metronidazol tritt in die Muttermilch über und soll daher stillenden Müttern nicht verabreicht werden. Bei behandlungsbedürftigen Infektionen mit anaeroben Bakterien in der Stillzeit sollte eine Einzeldosis verabreicht und das Stillen für mindestens 3 Tage unterbrochen 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.

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 ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Herzerkrankungen:

Sehr selten Abflachung der T-Welle im EKG.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich reversible Neutropenie und Leukopenie. Sehr selten Thrombozytopenie und aplastische Anämie.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich zentralnervöse Störungen (Schwindel, Ataxie, Verwirrheitszustände, Depression, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit) sowie periphere Neuropathien (Parästhesien) – meist vom sensorischen Typ. Selten Halluzinationen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen sowie Diarrhö oder Obstipation. Selten epigastrische Beschwerden und abdominale Krämpfe. Sehr selten pseudomembranöse Colitis sowie Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich dunkle, braun-rote Verfärbung des Urins, verursacht durch die Ausscheidung von Metaboliten. Selten Dysurie, Zystitis.

Allgemeine Erkrankungen:

Gelegentlich scharfer, unangenehmer metallischer Geschmack, Mundtrockenheit, belegte Zunge, verlegte Nase, Glossitis, Stomatitis, eventuell verbunden mit einem Überwuchern von *Candida albicans*. Selten *Candida*-Superinfektionen im Genitalbereich. Selten Sehstörungen. Sehr selten verminderte Cholesterin- und Triglyceridwerte.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich Urtikaria, Exanthem, fixiertes Arzneimittelexanthem, Juckreiz, Arzneimittelfieber. Selten anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten kann Hepatitis auftreten.

4.9. Überdosierung

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

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: Imidazolderivate**

ATC-Code: J01X D01

Metronidazol, chemisch ein 2-Methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol, ist ein Chemotherapeutikum, das bei verschiedenen Protozoenerkrankungen wie z.B. *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli* und *Giardia lamblia* und bakteriellen Infektionen mit obligat anaeroben Keimen wirksam ist. Durch Hemmung der Nukleinsäuresynthese wirkt es bakterizid. Der Hydroxymetabolit von Metronidazol ist wirksam gegen *Gardnerella vaginalis*.

Die in vitro ermittelte minimale Hemmkonzentration für die meisten Vertreter dieser Krankheitserreger beträgt 1 µg/ml oder weniger.

Wirkungsspektrum:

Empfindliche Erreger:

Grampositive obligate Anaerobier:
Clostridium-Spezies und empfindliche Stämme von Eubakterium
Peptococcus-Spezies und Peptostreptococcus-Spezies.

Gramnegative obligate Anaerobier:
Bacteroides-Spezies incl. der Bacteroides fragilis-Gruppe, Fusobacterium Spezies

Fakultative Anaerobier (gramvariabel):
Gardnerella vaginalis

Gramnegative Stäbchen:
Helicobacter pylori

Protozoen:
Trichomonas vaginalis
Entamoeba histolytica
Balantidium coli
Giardia lamblia

Resistente Erreger:

Actinomyceten
Propionibakterien
Aerobe und die meisten fakultativ anaeroben Erreger

Empfindlichkeitstests:

Ein Keim kann als empfindlich bezeichnet werden, wenn der MHK-Wert von Metronidazol nicht über 16 µg/ml liegt. Bei einem MHK-Wert über 16 µg/ml muss der Mikroorganismus als resistent betrachtet werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften*Resorption:*

Metronidazol wird bei oraler Gabe rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Bioverfügbarkeit 80 - 100%). Bei Verabreichung von Anaerobex-Suppositorien beträgt die Bioverfügbarkeit zwischen 40 und 80%. Die höchsten Serumkonzentrationen werden bei oraler Gabe nach 1 - 2 Stunden, bei rektaler Gabe nach 4 Stunden erreicht. 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.

Metabolisation:

Metronidazol wird bis zu 60% in der Leber 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 ist ca. 10 ml/min/ 1,73 m². 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.

Beim gesunden Erwachsenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 8 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Säuglingen in den ersten beiden Lebensmonaten auf ca. 18 Stunden, bei unreifen Frühgeborenen auf bis zu ca. 100 Stunden verlängert.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeitstudien mit Metronidazol bei Mäusen und Ratten wurden Hinweise auf eine karzinogene Wirkung beobachtet. 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.

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 Hartfett (Witepsol W35)

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 20 Stück in weißer Kunststoffhülle (PVC/PE)

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER 16.493

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22/05/1979 / 19/12/2005

10. STAND DER INFORMATION

12/2009

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig