

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 215 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißliche, längliche Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol bei Erwachsenen und Kindern angezeigt:

- Trichomoniasis
- 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
- Infektionen mit *Helicobacter pylori* im oberen Magen-Darm-Bereich
- Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Metronidazol zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,2 bis maximal 2 g; die mittlere Dosis 0,8-1 g. Sie wird gewöhnlich auf 2-3 Einzeldosen verteilt.

- Unkomplizierte Infektionen

Bei niedriger Dosierung (0,6 g/Tag oder weniger) ist eine mehrtägige Behandlung (5-7 Tage) erforderlich. Bei höherer Dosierung (1-2 g/Tag) kann eine kurze Therapiedauer (1 -3 Tage) ausreichend sein.

- Bakterielle Vaginose und Trichomoniasis

Therapie mit Einmalgabe von 2 g möglich.

Alternativ bei

- Bakterieller Vaginose

1 g Metronidazol/Tag (aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage.

- Trichomoniasis (insbesondere hartnäckige Fälle)

0,8-1-(1,6) g Metronidazol/Tag (aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen) für insgesamt 7 Tage.

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

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

ratiopharm

Bei

- Endometritis und Adnexitis
- Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich
- Peritonitis und Abszessen im Bauchraum muss die Therapie systemisch (oral oder intravenös) erfolgen.

Die Initialdosis sollte 1,6-2 g sein mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g für 5-7 Tage.

Nur in Ausnahmefällen sollte die Dosis auf 1,4 g/Tag gesteigert werden.

Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sind vor Behandlungsbeginn die offiziellen Therapieempfehlungen zu beachten.

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

Kinder und Jugendliche

Anaerobe Infektionen

Kinder über 8 Wochen bis 12 Jahre: 20-30 mg/kg KG (Körpergewicht) einmal pro Tag als Einmaldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg alle 8 Stunden. Abhängig vom Schweregrad kann die Dosis auf 40 mg/kg KG pro Tag erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Kinder unter 8 Wochen: 15 mg/kg KG* einmal pro Tag als Einmaldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg* alle 12 Stunden.

Bei Neugeborenen unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche kann eine Akkumulation von Metronidazol während der ersten Lebenswoche auftreten. Die Metronidazol Konzentrationen im Serum sollten daher bevorzugt einige Tage nach der Therapie überwacht werden.

Bakterielle Vaginose

Heranwachsende: zweimal täglich 400 mg über 5-7 Tage oder 2.000 mg als Einmalgabe.

Prophylaxe gegen postoperative Infektionen die durch anaerobe Bakterien verursacht sind

Kinder unter 12 Jahren: 20-30 mg/kg KG als Einmalgabe ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff.

Neugeborene unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche: einmalig 10 mg/kg KG* vor der Operation.

Urogenitale Trichomoniasis

Heranwachsende: 2.000 mg als Einmalgabe oder dreimal täglich 200 mg über 7 Tage oder 400 mg zweimal täglich über 5-7 Tage

Kinder unter 10 Jahren: 40 mg/kg KG als Einmalgabe oder 15-30 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen 7 Tage lang; 2.000 mg/Dosis dürfen nicht überschritten werden.

Lambliasis (Giardiasis)

Kinder über 10 Jahre : 2.000 mg einmal pro Tag über 3 Tage oder 400 mg dreimal täglich über 5 Tage oder 500 mg* zweimal täglich über 7-10 Tage

Kinder von 7-10 Jahren: 1.000 mg einmal täglich über 3 Tage

Kinder von 3-7 Jahren: 600-800 mg einmal täglich über 3 Tage

Kinder von 1-3 Jahren: 500 mg* einmal täglich über 3 Tage

Alternativ, ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht:

15-40 mg/kg KG aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich

Amöbiasis

Kinder über 10 Jahre : 400-800 mg dreimal täglich über 5-10 Tage

Kinder von 7-10 Jahren: 200-400 mg dreimal täglich über 5-10 Tage

Kinder von 3-7 Jahren: 100*-200 mg viermal täglich über 5-10 Tage

Kinder von 1-3 Jahren: 100*-200 mg dreimal täglich über 5-10 Tage

Alternativ, ausgedrückt in mg pro kg Körpergewicht:

35-50 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5-10 Tage; 2.400 mg pro Tag dürfen nicht überschritten werden.

*Zur Bekämpfung von *Helicobacter pylori* bei pädiatrischen Patienten*

Als Teil einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von 20 mg/kg KG pro Tag zweimal täglich über 7-14 Tage; 500 mg dürfen nicht überschritten werden.

Die offiziellen Richtlinien sollten vor Beginn der Therapie konsultiert werden.

* Die Dosierung in dieser Stärke ist mit dem vorliegenden Arzneimittel nicht möglich.

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Tabletten, die unzerkaut einzunehmen sind, nicht geeignet. Gegebenenfalls sollte die Verfügbarkeit einer geeigneten Darreichungsform (z. B. Infusionslösung) geprüft werden.

Art und Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung (siehe oben).

Warnhinweis:

Die Behandlung mit Metronidazol oder einem anderen Nitroimidazol 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 Therapiedauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Da Metronidazol die Anzahl der Leukozyten sowie der Thrombozyten beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.8), sollten bei Patienten, die Metronidazol über längere Zeit erhalten, regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen ist eine Beendigung der Therapie mit Metronidazol in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Bei Metronidazol wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS oder TEN auftreten, muss die Behandlung mit Metronidazol sofort abgebrochen werden.

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

Bei Trichomoniasis ist eine Untersuchung und ggf. synchrone Behandlung der/des Sexualpartner/s angezeigt. Geschlechtsverkehr sollte während der Therapie unterbleiben.

Fälle mit schwerer Hepatotoxizität/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 nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko und es steht keine alternative Behandlung zur Verfügung. 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol/Disulfiram

Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Metronidazol und für mindestens 48 Stunden danach keinen Alkohol zu trinken, da die Möglichkeit einer Disulfiram-ähnlichen Reaktion (z. B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel) besteht.

Über psychotische Reaktionen und Verwirrheitszustände wurde bei Patienten berichtet, die Metronidazol und Disulfiram gleichzeitig einnehmen.

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

ratiopharm

Antikoagulanzen

Über die Potenzierung einer gerinnungshemmenden Wirkung wurde berichtet, wenn Metronidazol zusammen mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarintyp angewendet wurde. Die Dosis des Antikoagulans muss möglicherweise reduziert werden. Die Thromboplastinzeiten sollten überwacht werden. Es besteht keine Wechselwirkung mit Heparin.

Lithium

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Metronidazol behandelt wurden, wurde über eine Retention von Lithium und begleitende Hinweise auf eine mögliche Nierenschädigung berichtet. Eine Therapie mit Lithium sollte reduziert oder beendet werden, bevor Metronidazol gegeben wird. Bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, während sie Metronidazol erhalten, sollten die Plasmakonzentrationen von Lithium, Kreatinin und der Elektrolyte überwacht werden.

Barbiturate/Phenytoin

Patienten, die Phenobarbital oder Phenytoin erhalten, metabolisieren Metronidazol mit einer wesentlich höheren Rate als normal, wodurch die Halbwertszeit sich auf etwa 3 Stunden verringert.

Cimetidin

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

Ciclosporin

Bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, besteht das Risiko für einen Anstieg der Serumspiegel von Ciclosporin. Die Serumspiegel von Ciclosporin und Kreatinin sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist.

5-Fluorouracil

Metronidazol verringert die Clearance von 5-Fluorouracil, so dass es zu einer verstärkten Toxizität von 5-Fluorouracil kommen kann.

Busulfan

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

Silymarin/Silibinin

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

Diosmin

Diosmin kann zu einer Erhöhung der Metronidazol-Serumkonzentration führen.

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.

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.

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-ratiopharm® 400 mg Tabletten

ratiopharm

Metronidazol-ratiopharm® 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-ratiopharm*® 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 weitere Tage nicht gestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen nur einen möglichen negativen Einfluss von Metronidazol auf das männliche Fortpflanzungssystem, wenn hohe Dosen, die weit über der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, verabreicht wurden.

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

Metronidazol 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

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

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
	Sprosspilzinfektionen (z. B. <i>Candida</i>) im Genitalbereich		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
	Leukopenie, Granulozytopenie	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			
	anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem, entzündliche Rötung, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, Urtikaria, Arzneimittelfieber	anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)	
Psychiatrische Erkrankungen			
	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Halluzination, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression, Ataxie, periphere Neuropathien und Krampfanfälle ^{1, 2}	Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Fieber, Kopfschmerzen, Halluzinationen, Paralyse, Lichtempfindlichkeit, Störungen der Seh- und Bewegungsfähigkeit, Nackensteife) sowie subakutes Kleinhirnsyndrom (z. B. Ataxie, Dysarthrie, Gangstörungen, Nystagmus und Tremor), die sich bei Absetzen des Medikaments zurückbilden können	aseptische Meningitis

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten**ratiopharm**

Augenerkrankungen			
	Sehstörungen wie Diplopie und Myopie (meist temporär)		Neuropathie des Nervus opticus/ Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
			Schwerhörigkeit/Hörverlust (einschl. sensorineurale Schwerhörigkeit), Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Geschmacksstörung (z. B. metallischer Geschmack), bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe		Pankreatitis ² , pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)	
Leber- und Gallenerkrankungen			
	Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen [AST, ALT], alkalische Phosphatase und Bilirubin im Serum)	Ikterus ² , cholestatische Hepatitis	Leberversagen (mit Erfordernis einer Lebertransplantation) bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antibiotika behandelt wurden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Hautreaktionen (z. B. urtikarielles Exanthem, Pustelausschläge, Pruritus, Flush)		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
		Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Dunkelfärbung des Urins ohne Krankheitswert (Ursache: Metabolit von Metronidazol)	Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Schwächegefühl		

¹ nach sehr hoher Dosierung oder Langzeitbehandlung² 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, wurden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen*Therapie der pseudomembranösen Enterokolitis*

Bei Auftreten einer pseudomembranösen Enterokolitis ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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

Wirkungsmechanismus

Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam. Es stellt die stabile und penetrationsfähige Ausgangsverbindung dar, aus der unter anaeroben Bedingungen durch die mikrobielle Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase unter Oxidation von Ferredoxin und Flavodoxin Nitroso-Radikale gebildet werden, die an der DNS angreifen. Nitroso-Radikale bilden Addukte mit Basenpaaren in der DNS, wodurch es zu DNS-Strangbrüchen und nachfolgend zum Zelltod kommt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Die Resistenzmechanismen gegen Metronidazol bei anaeroben Bakterien sind erst teilweise aufgeklärt:

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

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

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:

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

ratiopharm

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

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: April 2022):

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> ° D
<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

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

ratiopharm

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.

^o 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 %.

^D Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metronidazol rasch und nahezu vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln nach 1 -2 h. Bei rektaler Applikation stehen ca. 80 % der Substanz systemisch zur Verfügung, wobei das Maximum im Serum nach ca. 4 h erreicht wird. Nach vaginaler Applikation können nur ca. 20 % im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8-24 h, erreicht wird.

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

Ca. 80 % der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen (ca. 6 %) werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 h verlängert sein. Die Proteinbindung liegt unter 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Bei Hunden äußerten sich toxische Effekte nach wiederholter Verabreichung in Form von Ataxie und Tremor. In Untersuchungen an Affen wurde nach Verabreichung über 12 Monate eine dosisabhängige Zunahme von hepatozellulärer Degeneration nachgewiesen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Metronidazol hat nach Nitroreduktion eine mutagene Wirkung auf Bakterien, jedoch ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung an Säugetierzellen in vitro und in vivo. Zusätzlich ergaben Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, kein relevanten Hinweis auf DNA-schädigende Wirkungen.

Es gibt Hinweise auf tumorerzeugende Wirkungen bei Ratten und Mäusen. Insbesondere wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren nach oraler Verabreichung (des 3,1-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1.500 mg/Tag) gesehen. Dies scheint jedoch nicht auf einer genotoxischen Wirkung zu beruhen, da bei trans-genen Mäusen nach hohen Metronidazoldosen keine erhöhten Mutationsraten in verschiedenen Organen einschließlich der Lunge gefunden wurden.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen oder andere embryo-toxische Effekte beobachtet.

Nach wiederholter Verabreichung von Metronidazol an Ratten über 26-80 Wochen wurden Hoden- und Prostatadystrophien beobachtet, jedoch nur nach hohen Dosen (des 14,2 bis 28,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen für Metronidazol von 1.500 mg/Tag).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, Povidon K 30, Crospovidon, Macrogol 6000, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Cellulosepulver

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

Metronidazol-ratiopharm[®] 400 mg Tabletten

ratiopharm

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packung mit 14 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

40871.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Metronidazol-ratiopharm*® 400 mg Tabletten wurde im Jahr 1995/96 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Metronidazol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Metronidazol-ratiopharm*® 400 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	<i>Metronidazol-ratiopharm</i> ® 400 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	9,97 ± 2,36	10,28 ± 3,26
t_{\max} [h]	1,28 ± 1,05	1,19 ± 0,89
AUC_{0-t} [h x µg/ml]	81,35 ± 13,48	80,62 ± 14,21

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (0-24 h)

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

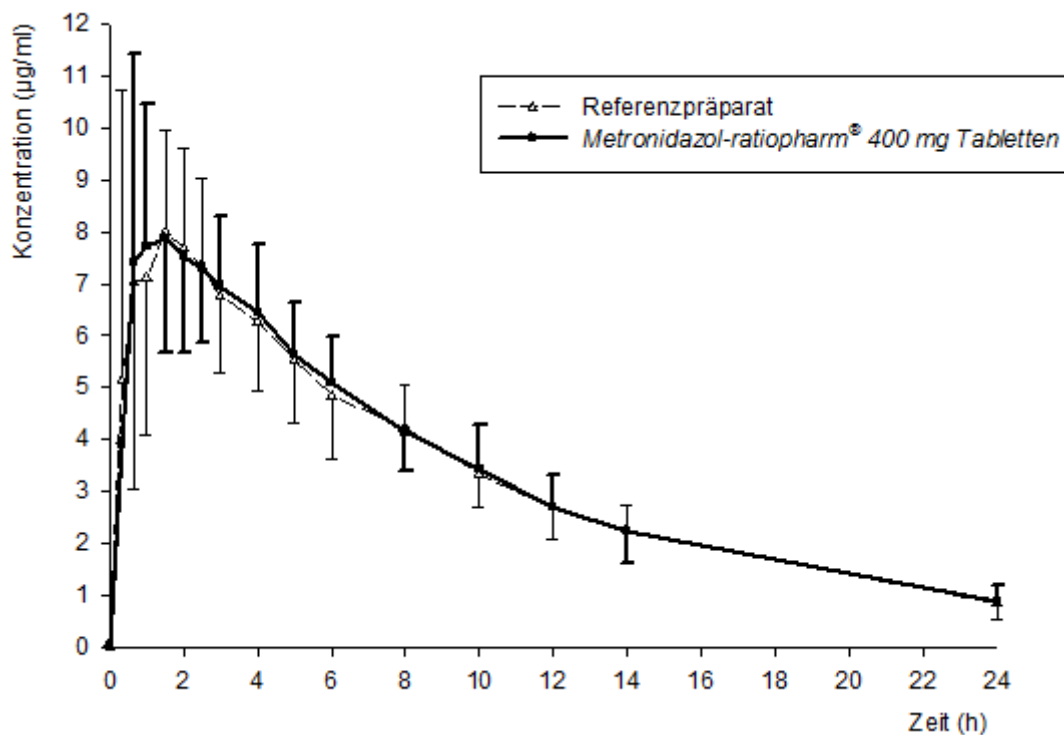


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metronidazol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Metronidazol-ratiopharm*® 400 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Metronidazol-ratiopharm*® 400 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat: 100,9 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).