

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arilin® 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 66,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Arilin 500 mg wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern über 6 Jahren.

Arilin 500 mg ist angezeigt zur Behandlung von:

- Trichomoniasis
- Bakterieller Vaginose (Aminkolpitis, unspezifischer 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
- Infektion mit *Helicobacter pylori* im oberen Magen-Darm-Bereich
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe
- Infektionen des Zentralnervensystems (einschließlich Hirnabszess und Meningitis) insbesondere verursacht durch Bakteroides spp.
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Endokarditis
- 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

Erwachsene

Die Dosis für Erwachsene und Kinder über 12 Jahre beträgt 0,25 bis maximal 2 g pro Tag, mittlere Dosis 0,75 g bis 1 g. Sie wird gewöhnlich auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt.

Bei unkomplizierten Infektionen ist bei niedrigerer Dosierung (0,5 g pro Tag oder weniger) eine mehrtägige Behandlung (5 bis 7 Tage) erforderlich, bei höherer Dosierung (1 bis 2 g pro Tag) kann eine kurze Therapiedauer (1 bis 3 Tage) ausreichend sein.

Aminkolpitis und Trichomoniasis können auch durch eine Einmalgabe von 2 g behandelt werden.

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 bis 2 g sein mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g für 5 bis 7 Tage. Nur in Ausnahmefällen sollte die Dosis auf 1,5 g pro Tag gesteigert werden.

Die Prophylaxe sollte auf eine einmalige Gabe von 0,5 g bis maximal 2 g beschränkt bleiben.

Bei Infektion mit *Helicobacter pylori* im Magen-Darm-Bereich:

Bei nachgewiesener Infektion mit *Helicobacter pylori* im oberen Magen-Darm-Bereich und der Ausbildung eines Magen- bzw. Darm-Geschwürs (Ulcera) ist eine antibiotische Kombinationstherapie erforderlich, um eine Beseitigung (Eradikation) dieses Keimes zu erreichen.

Folgende Therapiekombinationen sind z. B. möglich:

- 3-mal täglich Arilin 500 mg plus 3-mal täglich 750 mg Amoxicillin und 1-mal täglich vor dem Schlafengehen 300 mg Ranitidin über 10 bis 12 Tage.

Bei einem vorhandenen Magen-Darm-Geschwür kann die Behandlung mit 1 × täglich 300 mg Ranitidin über 4 Wochen zur weiteren Heilung fortgesetzt werden.

Alternativ bietet sich auch folgende Kombination („italienische Triple-Therapie“) an:

2-mal täglich Arilin 500 mg plus 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin und 2-mal täglich einen Protonenpumpenhemmer in Standarddosierung. Die Behandlungsdauer beträgt 7 Tage.

Kinder und Jugendliche**Anaerobe Infektionen**

Kinder über 8 Wochen bis 12 Jahren erhalten zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, 20–30 mg/kg KG (Körpergewicht) einmal pro Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 7,5 mg/kg 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.

Zur Prophylaxe gegen postoperative Infektionen durch anaerobe Bakterien erhalten Kinder unter 12 Jahren als Einmalgabe 20–30 mg/kg KG ein bis zwei Stunden vor der Operation.

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

Bei bakterieller Vaginose bei Heranwachsenden beträgt die Dosis zweimal täglich 400 mg (*) über 5 bis 7 Tage oder 2000 mg Metronidazol als Einmalgabe.

Bei urogenitaler Trichomoniasis erhalten Heranwachsende 2000 mg Metronidazol als Einmalgabe oder dreimal täglich 200 mg (*) über 7 Tage oder 400 mg (*) zweimal täglich über 5 bis 7 Tage.

Kinder unter 10 Jahren nehmen 40 mg/kg KG als Einmalgabe oder über 7 Tage 15–30 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich. 2000 mg/Dosis dürfen nicht überschritten werden.

Bei Lambliasis (Giardiasis) werden Kinder über 10 Jahre einmal pro Tag mit 2000 mg über 3 Tage oder dreimal täglich mit 400 mg (*) über 5 Tage oder zweimal täglich mit 500 mg über 7–10 Tage behandelt. Kinder von 7 bis 10 Jahre: 1000 mg einmal täglich über 3 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahre: 600–800 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 15–40 mg/kg KG pro Tag über 3 Tage, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

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

Kinder von 7 bis 10 Jahren: 200–400 mg (*) dreimal täglich über 5 bis 10 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahre: 100–200 mg (*) viermal täglich über 5 bis 10 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahre: 100–200 mg (*) dreimal täglich über 5–10 Tage

Alternativ erhalten Kinder unter 10 Jahren 35–50 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5 bis 10 Tage; 2400 mg pro Tag dürfen nicht überschritten werden.

Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Kindern werden 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag zweimal täglich über 7 bis 14 Tage angewendet. 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 die Dosierung von 250 mg Metronidazol steht Arilin 250 mg zur Verfügung.

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.

Niereninsuffizienz und Dialyse

Metronidazol wird mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) vermehrt fäkal ausgeschieden (biliär mit dem Stuhl) (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Nierenversagen (Anurie) sollte die Dosierung auf 400(*)–500 mg Metronidazol im 12-stündigen Intervall herabgesetzt werden. Da Metronidazol-Metaboliten durch Hämodialyse rasch entfernt werden, ist bei

hämodialysierten Patienten keine Herabsetzung der Dosis erforderlich. Metronidazol sollte allerdings sofort nach der Hämodialyse wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Leberfunktionsstörungen

Metronidazol sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Dauer der Anwendung darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Arilin 500 mg.

Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Nitroimidazol-haltigen Arzneimitteln darf die Behandlung mit Arilin 500 mg 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 nur in begründeten Einzelfällen wiederholt werden.

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems ist vor der Therapie mit Arilin 500 mg eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

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 verwendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko sowie wenn keine alternative Behandlungsmöglichkeit 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Die Eliminations-Halbwertszeit von Metronidazol bleibt auch bei Niereninsuffizienz unverändert. Daher ist eine Dosisreduktion von Metronidazol nicht erforderlich. Bei diesen Patienten kann es jedoch zur Akkumulation von Metronidazol-Metaboliten kommen. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Patienten unter Hämodialyse werden Metronidazol und seine Metabolite während einer 8-stündigen Dialyse vollständig entfernt. Daher sollte Metronidazol sofort nach der Hämodialyse wieder verabreicht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich einer intermittierenden Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse unterziehen müssen, ist keine Dosisanpassung von Metronidazol erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Metronidazol wird hauptsächlich über Oxidation in der Leber metabolisiert. Eine erhebliche Beeinträchtigung der Clearance von Metronidazol kann bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz auftreten. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie kann es zu einer signifikanten Kumulierung kommen, und die resultierenden hohen Plasmakonzentrationen von Metronidazol können die Symptome der Enzephalopathie verstärken. Metronidazol sollte daher bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie mit Vorsicht angewendet werden. Die tägliche Dosis sollte auf ein Drittel reduziert werden und nur einmal täglich verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Da Leukopenie und Granulozytopenie auftreten können, sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt.

Periphere Neuropathien können auftreten. Diese äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln an den Extremitäten.

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.

Unter der Therapie kann sich eine pseudomembranöse Enterokolitis entwickeln. Hier 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 in diesem Fall kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Arilin 500 mg nicht einnehmen.

Bei Trichomoniasis ist eine gleichzeitige orale Behandlung des Sexualpartners angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Filmtabletten, Kapseln und Dragees, die unzerkaut geschluckt werden müssen, nicht geeignet. Die besonderen Dosierungsempfehlungen für Kinder sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

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

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

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

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

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

Diosmin kann ebenfalls zu einer Erhöhung der Metronidazol-Serumkonzentration führen.

Metronidazol kann bei einigen Analysemethoden zur Bestimmung der GOT im Serum zu verringerten Werten führen.

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).

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.

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

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

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Tacrolimus mit Metronidazol führt dies 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.

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Metronidazol und Amiodaron wurde die Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes beobachtet. Regelmäßige EKG-Kontrollen werden empfohlen. Ambulante Patienten sind anzuweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald sie Anzeichen für Torsade de pointes bemerken wie Benommenheit, Palpitationen oder Synkopen.

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 Antinfektiva empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für die Frühschwangerschaft liegen widersprüchliche Berichte vor. Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Arilin 500 mg darf daher während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nur bei zwingender Indikation und wenn andere Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg bringen, eingesetzt werden.

Stillzeit

Metronidazol geht in die Muttermilch über und kann dort nach oraler Gabe Konzentrationen in Höhe der Plasmaspiegel erreichen.

Während der Stillzeit sollte deshalb entweder das Stillen unterbrochen oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Bei Einmaltherapie während der Stillzeit sollte mit dem Stillen für 24 Stunden ausgesetzt und die in dieser Zeit gebildete Milch abgepumpt werden.

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

Arilin 500 mg hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sprosspilzinfektionen (z. B. Candida) im Genitalbereich		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie und Granulozytopenie	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Urtikaria, Arzneimittelfieber	Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt „Notfallmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)	
Psychiatrische Erkrankungen		Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Halluzination, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, 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 Arzneimittels zurückbilden können	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen		Sehstörungen wie Diplopie und Myopie (meist temporär)		Neuropathie des Nervus opticus/ Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths				Schwerhörigkeit/ Hörverlust (einschließlich 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“)	

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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 Knochenkrankungen			Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dunkelfärbung des Urins ohne Krankheitswert (Ursache: Metabolit von Metronidazol)	Dysurie, Zystitis, Harninkontinenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwächegefühl		

1 nach sehr hoher Dosierung oder Langzeitbehandlung

2 reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen

Bei Patienten mit dem Cockayne-Syndrom wurde von Fällen von schwerer irreversibler Hepatotoxizität/akutem Leberversagen, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang bereits sehr kurze Zeit nach Beginn der systemischen Anwendung von Metronidazol, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Notfallmaßnahmen bei NebenwirkungenTherapie 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 (z. B. anaphylaktischer Schock)

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischem Schock) muss die Behandlung mit Arilin 500 mg

sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

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: Nitroimidazol-Derivate, ATC-Code: P01AB01

Wirkmechanismus

Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam. Es stellt die stabile und penetrationfähige 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 Serum-

konzentration (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

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
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs), die wildtypischen 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> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^Δ
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i> ^o
<i>Veillonella spp.</i> ^o
Andere Mikroorganismen
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ¹

Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

^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 ≥ 50%.

^Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Biotransformation

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

Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert werden. Die Proteinbindung liegt unter 20%. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

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. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich, allerdings wird Metronidazol mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) vermehrt fäkal ausgeschieden (biliär mit dem Stuhl).

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein. Die Proteinbindung liegt unter 20%. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 Liter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Gabe von Metronidazol über einen Zeitraum von 26 bis 80 Wochen traten bei Ratten erst bei hohen Dosen Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden nach wie-

derholter Gabe äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einjähriger Gabe eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Metronidazol wirkt in Bakterien nach Nitroreduktion mutagen. Methodisch valide Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung in Säugerzellen *in vitro* und *in vivo*. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, erbrachten keine relevanten Hinweise auf DNA-schädigende Wirkungen.

Zu Metronidazol liegen Hinweise auf tumorogene Wirkungen an Ratten und Mäusen vor. Erwähnenswert ist insbesondere die erhöhte Rate an Lungentumoren nach oraler Gabe an Mäuse. Ein Zusammenhang mit einem genotoxischen Wirkmechanismus scheint nicht gegeben, da nach hohen Metronidazoldosen in transgenen Mäusen in verschiedenen Organen inklusive der Lunge keine erhöhten Mutationsraten festgestellt wurden. Tierversuche haben bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572)
Povidon (K 90) (E1201)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Stearinsäure (Ph. Eur.) (E570)

Tablettenüberzug:

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (relative Molmasse ca. 150.000)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen aus Aluminium und Hart-PVC-Folie im Umkarton.

Packungen mit 4, 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
33611 Bielefeld
Tel.: (0521) 8808-05
Fax: (0521) 8808-334
E-Mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

8287.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
15. März 1991.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
13. Februar 2007.

10. STAND DER INFORMATION

11/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt