

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arilin® Kombipackung
250 mg Metronidazol pro Filmtablette
100 mg Metronidazol pro Vaginalzäpfchen
Für weibliche Erwachsene

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalzäpfchen enthält 100 mg Metronidazol.
1 Filmtablette enthält 250 mg Metronidazol.

Filmtabletten

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Runde, weiße Filmtabletten ohne Bruchkerbe.

Vaginalzäpfchen
Weißlich-gelbliches Vaginalzäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Arilin Kombipackung wird angewendet bei:

- Trichomoniasis
- Bakterieller Vaginose (Aminkolpitis, unspezifischer Kolpitis)

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungFilmtabletten

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

Bei Trichomoniasis 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.

Trichomoniasis kann auch durch eine Einmalgabe von 2 g behandelt werden.

Die Dauer der Anwendung für die Filmtabletten ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung und darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vaginalzäpfchen

Einmal täglich wird 1 Vaginalzäpfchen möglichst tief in die Scheide eingeführt.

Die Dauer der Anwendung für das Vaginalzäpfchen beträgt in der Regel 6 Tage.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Vaginalzäpfchen aus Arilin Kombipackung bei Kindern ist nicht erwiesen. Arilin Kombipackung darf daher bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen für eine allgemeine

Empfehlung dieser Darreichungsform für diese Altersgruppe vorliegen.

Niereninsuffizienz und Dialyse

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

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 AnwendungFilmtabletten

Zum Einnehmen.

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

Vaginalzäpfchen

Zur vaginalen Anwendung.

Die Vaginalzäpfchen werden am besten abends vor dem Schlafengehen und in Rückenlage mit leicht angezogenen Beinen möglichst tief in die Scheide eingeführt.

Um das Einführen zu erleichtern, kann das Zäpfchen vorher kurz in warmes Wasser eingetaucht werden.

Die Behandlung sollte zweckmäßigerweise nicht während der Menstruation durchgeführt werden, bzw. vor deren Beginn abgeschlossen sein.

Geschlechtsverkehr sollte während der Behandlung unterbleiben.

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.
- Erstes Trimester der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit Arilin Kombipackung darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese maximale Behandlungsdauer 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 Kombipackung eine sorgfältige Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses 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.

Es können periphere Neuropathien auftreten. Diese äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzig sein oder Kribbeln an den Extremitäten.

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

Unter der Therapie kann sich eine pseudomembranöse Kolitis 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, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten die Filmtabletten der Arilin Kombipackung nicht einnehmen.

Bei Trichomoniasis ist eine gleichzeitige orale Behandlung des Sexualpartners angezeigt.

Hinweis

Bei gleichzeitiger Anwendung der Vaginalzäpfchen (aus der Arilin Kombipackung) und Latexpunkten (z. B. Kondomen, Diaphragmen) kann es zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte für die Dauer der Anwendung der Vaginalzäpfchen kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei vaginaler Anwendung von Metronidazol stehen ca. 20 % der Dosis systemisch zur Verfügung.

Bei systemischer Anwendung (oral, rektal, intravenös) sind folgende Wechselwirkungen möglich:

- Die Einnahme von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.
- Patienten, die mit Antikoagulanzen vom Warfarin-Typ behandelt werden, müssen gegebenenfalls neu eingestellt werden, weil durch Metronidazol die Hemmung der Blutgerinnung verstärkt wird.
- Bei Einnahme von Lithium ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde.
- Eine Verringerung der Wirksamkeit von Metronidazol tritt bei Einnahme von Barbituraten und Phenytol 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 Konsum von Alkohol ist zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen, wie z. B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (Disulfiram-ähnliche Wirkung) auftreten können.

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 Antiinfektiva 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 Kombipackung darf 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

Die Vaginalzäpfchen und Filmtabletten der Arilin Kombipackung haben 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 ($\geq 1/10$), 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).

Bei vaginaler Anwendung von Metronidazol stehen ca. 20 % der Dosis systemisch zur Verfügung. Nebenwirkungen sind hierbei sehr selten.

Bei systemischer Anwendung (oral, rektal, intravenös) sind folgende Nebenwirkungen möglich:

Siehe Tabelle auf Seite 3

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).

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.

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 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
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

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 (z. B. anaphylaktischer Schock)

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

4.9 Überdosierung

Nach oralen 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**Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nitroimidazol-Derivate, ATC-Code: P01AB01

Vaginalzäpfchen

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazol-Derivate, ATC-Code: G01AF01

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

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

- Metronidazol-resistente *Bacteroides*-Stämme besitzen Resistenz-Determinanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung

der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.

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

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

Grenzwerte

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
<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 unterscheiden. 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 Resistenz-

überwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^Δ
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]
<i>Porphyromonas spp.</i> [°]
<i>Prevotella spp.</i> [°]
<i>Veillonella spp.</i> [°]
Andere Mikroorganismen
<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
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>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

[°] 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 EigenschaftenResorption

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 Protein-

bindung 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 wiederholter 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

Filmtabletten

Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572)
Macrogol 6000
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (relative Molmasse ca. 150.000)
Povidon (K90) (E1201)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Stearinsäure (Ph. Eur.) (E570)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

Vaginalzäpfchen

Macrogol 1000
Macrogol 1500

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Filmtabletten

5 Jahre

Vaginalzäpfchen

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Filmtabletten

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Vaginalzäpfchen

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie und Folienstreifen aus PVC/PVDC/PE-Folie im Umkarton.

Packung mit 12 Filmtabletten und 6 Vaginalzäpfchen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
33611 Bielefeld

Tel.: 0521 88 08-05
Fax: 0521 88 08-334
E-Mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6414925.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
23. August 2005.

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt