

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Metronidazol 400 Heumann

Tabletten mit 400 mg Metronidazol

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 204 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette

Weißliche, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

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),
- 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

Die Tagesdosis beträgt  $\frac{1}{2}$  bis maximal 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 0,2–2 g Metronidazol/Tag). Die mittlere Tagesdosis beträgt 2–2½ Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 0,8–1 g Metronidazol/Tag). Sie wird gewöhnlich auf 2–3 Einzeldosen verteilt.

Bei unkomplizierten Infektionen ist bei niedriger Dosierung (1½ Tabletten Metronidazol 400 Heumann, entspr. 0,6 g Metronidazol/Tag oder weniger) eine mehrtägige Behandlung (5–7 Tage) erforderlich, bei höherer täglicher Dosierung (2½–5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann, entspr. 1–2 g Metronidazol/Tag) kann eine kurze Therapiedauer (1–3 Tage) ausreichend sein.

Bakterielle Vaginose und Trichomoniasis können bei Erwachsenen auch durch eine Einmalgabe von 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 2 g Metronidazol) behandelt werden.

Alternativ können bei bakterieller Vaginose täglich 2½ Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1 g Metronidazol), aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen, für insgesamt 7 Tage verabreicht werden und bei Trichomoniasis – insbesondere in hartnäckigen Fällen – täglich 2–2½ (–4) Tabletten Metronidazol 400

Heumann [entspr. 0,8–1 (–1,6) g Metronidazol/Tag], aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen, für insgesamt 7 Tage.

Bei den Anwendungsgebieten

- Endometritis und Adnexitis,
- Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich,
- Peritonitis und Abszesse im Bauchraum muss die Therapie systemisch (oral oder intravenös) erfolgen. Die Initialdosis sollte 4–5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1,6–2 g Metronidazol/Tag) betragen mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 2½ Tabletten (entspr. 1 g Metronidazol/Tag) für 5–7 Tage. Nur in Ausnahmefällen sollte die Tagesdosis auf 3½ Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1,4 g Metronidazol/Tag) gesteigert werden.

Die Prophylaxe sollte auf eine einmalige Gabe von 1½ bis maximal 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 0,6–2 g Metronidazol) beschränkt bleiben.

### Kinder und Jugendliche

Kinder bis 12 Jahre erhalten zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien verursacht sind, 20 mg bis 30 mg/kg Körpergewicht einmal pro Tag. Abhängig vom Schweregrad kann die Dosis auf 40 mg/kg pro Tag erhöht werden. Die Dauer der Behandlung beträgt üblicherweise 7 Tage.

Bei bakterieller Vaginose bei Heranwachsenden beträgt die Dosis zweimal täglich 1 Tablette Metronidazol 400 Heumann (entspr. 0,8 g Metronidazol) über 5 bis 7 Tage oder 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 2 g Metronidazol) als Einmalgabe.

Bei urogenitaler Trichomoniasis erhalten Heranwachsende 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 2 g Metronidazol) als Einmalgabe oder zweimal täglich 1 Tablette Metronidazol 400 Heumann (entspr. 0,8 g Metronidazol) über 5 bis 7 Tage.

Kinder unter 10 Jahren nehmen 40 mg/kg als Einmalgabe (max. 2 g) oder 7 Tage lang 15 mg bis 30 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Bei Lambliasis (Giardiasis) werden Kinder über 10 Jahre einmal pro Tag mit 5 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 2 g Metronidazol) über 3 Tage oder dreimal täglich mit 1 Tablette Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1,2 g Metronidazol) über 5 Tage behandelt.

Kinder von 7 bis 10 Jahre: einmal täglich 2½ Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1 g Metronidazol) über 3 Tage.

Kinder von 3 bis 7 Jahre: einmal täglich 1½–2 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspricht 0,6 g–0,8 g Metronidazol) über 3 Tage.

Kinder von 1 bis 3 Jahre: einmal täglich 500 mg über 3 Tage.

Alternativ erhalten Kinder unter 10 Jahren 15 mg bis 40 mg/kg pro Tag über 3 Tage, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen täglich.

Bei Amöbiasis erhalten Kinder über 10 Jahre dreimal täglich 1–2 Tabletten Metronidazol 400 Heumann (entspr. 1,2 g–2,4 g Metronidazol) über 5 bis 10 Tage.

Kinder unter 10 Jahren erhalten 35 mg bis 50 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen täglich, über 5 bis 10 Tage (max. 2,4 g/Tag).

Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Kindern werden 20 mg/kg pro Tag (max. zweimal 500 mg/Tag) über 7 bis 14 Tage angewendet. Vor Behandlungsbeginn sind die offiziellen Therapieempfehlungen zu beachten.

Zur perioperativen Prophylaxe bei Kindern bis 11 Jahre werden einmalig 20 mg bis 30 mg/kg ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff gegeben.

Für Kinder unter 6 Jahren sind Darreichungsformen wie Tabletten, die unzerkaut einzunehmen sind, nicht geeignet.

### Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) während der Mahlzeiten oder danach eingenommen.

### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung.

Die Behandlung mit Metronidazol 400 Heumann oder einem anderen Nitroimidazolhaltigen Medikament darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Metronidazol oder 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

Die Behandlung mit Metronidazol 400 Heumann oder einem anderen Nitroimidazolhaltigen Medikament darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden. Die Begrenzung der Therapiedauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen lässt und in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

Bei Patienten mit schweren Leberschäden (insbesondere mit hepatischer Enzephalopathie), Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems ist vor Therapie mit Metronidazol 400 Heumann eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

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 daher nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und nur dann ver-

wendet werden, falls keine alternative Behandlung 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 potentielle Leberschädigung unverzüglich ihrem Arzt zu melden und die Einnahme von Metronidazol zu beenden.

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

Auf Nebenwirkungen am peripheren oder zentralen Nervensystem sollte besonders geachtet werden, wie z.B. Parästhesien, Ataxien, Schwindel und Krampfanfälle.

Nicht gleichzeitig mit Alkohol einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. 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 kontraindiziert.

Beim Auftreten schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock, siehe auch Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Metronidazol 400 Heumann sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metronidazol 400 Heumann nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Genuss von Alkohol ist bis mindestens einen Tag nach Therapieende zu vermeiden, da sonst Unverträglichkeitserscheinungen auftreten können, wie z.B. Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens sowie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Kopfschmerzen und Schwindel (Disulfiram-ähnliche Wirkung).

Die gleichzeitige Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

Patienten, die mit Antikoagulantien vom Warfarin-Typ behandelt werden, müssen bezüglich der Gerinnungswerte häufiger untersucht und gegebenenfalls neu eingestellt werden, weil durch Metronidazol die Hemmung der Blutgerinnung verstärkt wird und das Blutungsrisiko steigt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde. Die Plasmaspiegel von Lithium, sowie Kreatinin und Elektrolyte sollten überwacht werden.

Durch Erhöhung der Elimination tritt bei Gabe von Barbituraten und Phenytoin eine Wirkungsverminderung von Metronidazol ein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin kann der Cyclosporinspiegel erhöht sein. Daher sind Serumwerte für Cyclosporin und Kreatinin engmaschig zu überwachen.

Die Toxizität von 5-Fluorouracil erhöht sich, da bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol die Ausscheidung von 5-Fluorouracil verringert ist.

Bei gleichzeitiger Gabe von Busulfan kann der Serumspiegel von Busulfan erhöht sein. Dadurch kann die Toxizität von Busulfan erheblich verstärkt sein.

Eine mäßige synergistische Wirkung von Metronidazol mit Antibiotika wie Tetracyclin, Spiramycin, Clindamycin, Acylureido-Penicillinen und Rifampicin wurde festgestellt.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung 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.

Metronidazol besitzt ein experimentell ermitteltes mutagenes und kanzerogenes Potential, das sich beim Menschen bisher nicht gezeigt hat. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Metronidazol passiert die Plazentaschranke. In tiereperimentellen Studien zeigt Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften (siehe 5.3).

Im 1. Trimenon sollte Metronidazol 400 Heumann nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Trimenon kann Metronidazol 400 Heumann nach Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden.

##### Stillzeit

Metronidazol geht in die Muttermilch über, wobei nach oraler Gabe zu 100 % des mütterlichen Plasmawertes erreicht werden können.

Bei der Anwendung in der Stillperiode sollte während der Therapie das Stillen unterbrochen werden.

##### Fertilität

Tiereperimentelle Studien ergaben Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männliche Fertilität, allerdings nur in Dosen die weit über der maximalen empfohlenen humanen Dosis lagen (siehe 5.3).

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

Metronidazol 400 Heumann 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Sehr selten: Pseudomembranöse Enterokolitis.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie und Granulozytopenie; daher sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt.

Sehr selten: Agranulozytose und Thrombozytopenie.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Anaphylaktische Reaktionen.

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression.

Nicht bekannt: Psychotische Störungen, einschließlich Halluzinationen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Periphere Neuropathien und Krampfanfälle; erstere

äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Ataxie.

Sehr selten: Speziell bei länger andauernder Therapie mit hohen Dosen sind im MRT feststellbare reversible Hirnläsionen mit Symptomen wie Dysarthrie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Ataxie, Sehstörungen, Neuropathie beobachtet worden.

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall.

Sehr selten: Pankreatitis.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum).

Nicht bekannt: Leberzellschädigung und Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär oder gemischt), manchmal mit Ikterus. Leberversagen (mit Erfordernis einer Lebertransplantation) bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antibiotika behandelt wurden.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

### Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Häufig: Chromurie (Dunkelfärbung des Urins bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols, ohne Krankheitswert).

Gelegentlich: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwächegefühl.

### Kinder und Jugendliche

Art und Schweregrad von 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.

### 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Imidazol-Derivate, ATC-Code: J01XD01

### 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 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

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>Clostridium difficile</i> <sup>1)</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>1)</sup>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<sup>1)</sup> Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFF), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlauben.

### 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: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°Δ</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Prevotella</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Veillonella</i> spp. <sup>°</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>°</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>°</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>°</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
Alle obligat aeroben Bakterien
<b>Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.



## Gram-negative Mikroorganismen

*Enterobacteriaceae*

*Haemophilus* spp.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

△ Nur bei Penicillin-Allergie

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 % der Substanz im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8–24 Stunden, erreicht wird. 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).

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. 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 l.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität konnten bei Gabe von Metronidazol über 26–80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei Dosen von 300–600 mg Metronidazol/kg KG/Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf.

Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg Metronidazol/kg KG/Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg Metronidazol/kg KG/Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Als niedrigste toxische Dosis bei 8 Wochen langer, kontinuierlicher, oraler Zufuhr bei Menschen wurden 18 mg Metronidazol/kg KG/Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Metronidazol zeigte in einer Reihe von Tests an Bakterien mit verschiedenen Aktivierungssystemen deutliche mutagene Wirkungen. Eine Anzahl weiterer *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ. In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer

Therapie mit Metronidazol erhöhte Quoten an Chromosomenmutationen gefunden.

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen tumorerzeugenden Stoff handelt, dessen tumorerzeugendes Potential schwach ausgeprägt ist. Wenn auch Verlaufsbeobachtungen beim Menschen keinen Beweis dafür erbracht haben, dass die Verabreichung von Metronidazol zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, bleibt doch das theoretische Risiko durch den Reduktionsmetaboliten, der durch die Bakterienflora gebildet wird und in sehr geringen Mengen im Urin nachweisbar ist.

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg Metronidazol/kg KG/Tag und bei Kaninchen bis zu 150 mg Metronidazol/kg KG/Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

Metronidazol besitzt eine gute Gewebegängigkeit, so dass die Plazenta keine Schranke darstellt. Auch der Gehalt in der Muttermilch ist hoch (mehr als 50 % des Serumwertes).

Hohe Dosen von Metronidazol (ca. 30-mal höher als die maximale orale humane Dosis) erzeugten Infertilität und testikuläre Toxizität in Ratten und Mäusen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Cellulose, Povidon K30, Crospovidon, Macrogol 6000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 14, 20 und 30 Tabletten in Blister und Faltschachtel.

Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Tabletten in Blister und Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. Inhaber der Zulassung

**HEUMANN PHARMA**  
GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
E-Mail: info@heumann.de

## 8. Zulassungsnummer

36918.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2002

## 10. Stand der Information

09/2017

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt