

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weißliche, längliche Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften 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, Art und Dauer der Anwendung

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.

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

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 400 mg über 5 bis 7 Tage oder 2 g als Einmalgabe.

Bei urogenitaler Trichomoniasis erhalten Heranwachsende 2 g als Einmalgabe oder zweimal täglich 400 mg 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 mit 2 g einmal pro Tag über 3 Tage oder mit 400 mg dreimal täglich über 5 Tage behandelt.

Kinder von 7 bis 10 Jahre: 1 g einmal täglich über 3 Tage.

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

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

Kinder unter 10 Jahre 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 eingenommen werden müssen, nicht geeignet.

#### 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 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, regelmäßige 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.

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.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten** nicht einnehmen.

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

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).

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung 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.

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

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

Nalidixinsäure und Metronidazol zeigen deutliche synergistische Beeinflussung.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. das Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung oder Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht. In tierexperimentellen Studien zeigt Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften.

Metronidazol sollte im 1. Schwangerschaftsdrittel nur bei lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Drittel der Schwangerschaft kann Metronidazol auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden, allerdings nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung. So weit wie möglich sollte während der Schwangerschaft die lokale Darreichungsform angewandt werden.

Metronidazol geht in die Muttermilch über, wobei nach oraler Gabe zu 100 % des mütterlichen Plasmawertes erreicht werden können. Während der Stillzeit sollte deshalb entweder das Stillen unterbrochen oder das Medikament abgesetzt werden.

#### 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

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

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:  
Leukopenie und Granulozytopenie.

Sehr selten:  
Agranulozytose und Thrombozytopenie.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:  
Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Arzneimittelfieber, anaphylaktische Reaktionen.

Sehr selten:  
Anaphylaktischer Schock.

##### Psychiatrische Erkrankungen

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:  
Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Krampfanfälle und periphere Neuropathien (äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten).

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.

##### Augenerkrankungen

Gelegentlich:  
Sehstörungen

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:  
Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magen-

drücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall.

Sehr selten:  
Pankreatitis, pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4).

##### Leber- und Gallenerkrankungen

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

##### Erkrankungen der Nieren und 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:  
Fieber, Schwächegefühl

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

##### Wirkungsweise

Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam. Es stellt die stabile und penetrierfähige 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>Clostridium difficile</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

#### 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: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>oΔ</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Prevotella</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Veillonella</i> spp. <sup>o</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>o</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>o</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>o</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.
<b>Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>Δ</sup> 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. Nieren-

insuffizienz 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

##### • Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist an Mäusen bei 2 Applikationsarten geprüft worden. Die LD<sub>50</sub>-Werte betragen bei oraler Zufuhr 3800 mg/kg KG, bei intraperitonealer Zufuhr 3950 mg/kg KG. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Akute Vergiftungen beim Menschen sind nicht bekannt geworden. Der toxische Blutspiegel wird mit 200 µg/ml angegeben, das ist 10fach höher als bei bestimmungsgemäßer oraler Therapie.

##### • Chronische/Subchronische Toxizität

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/kg KG/Tag traten Testisdysphorien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/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/kg KG/Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

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

##### • Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen Stoff mit schwach ausgeprägtem tumorerzeugendem Potenzial handelt. 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.

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.

##### • Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg KG und bei Kaninchen bis zu 150 mg/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).

Die Sicherheit einer 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. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung oder Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht.

## **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.), Cellulosepulver.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Packung mit 14 und 20 Tabletten:  
Nicht über 30 °C lagern.

Packung mit 100 Tabletten:  
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 14 Tabletten  
Packung mit 20 Tabletten

Packung\* mit 100 Tabletten

\* Diese Packungen sind nicht zur Abgabe an Ärzte oder Patienten bestimmt. Die Haltbarkeit und Stabilität dieser Fertig-  
arzneimittel sind nur im zugelassenen Originalbehältnis geprüft.

### **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:  
15.01.1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
29.06.2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2014

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt



## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten

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:

	<b>Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten</b> (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
$AUC_{0-24}$ [h × µg/ml]	81,35 ± 13,48	80,62 ± 14,21

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

$t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

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

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

### 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).

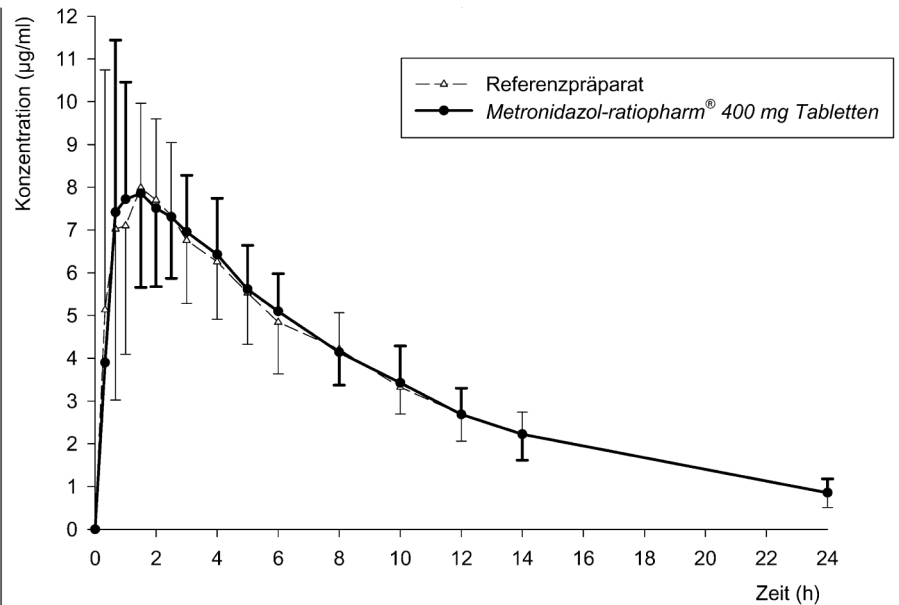


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metronidazol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metronidazol-ratiopharm® 400 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.