

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arilin® Rapid Vaginalzäpfchen

1000 mg Metronidazol pro Vaginalzäpfchen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginalzäpfchen enthält 1000 mg Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.

Weißlich-gelbliches Vaginalzäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arilin Rapid Vaginalzäpfchen wird angewendet bei:

- Trichomoniasis
- Bakterieller Vaginose (Aminkolpitis, unspezifischer Kolpitis)

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

Bei erstmaligen Infektionen ist im Allgemeinen die einmalige Anwendung von 1 Arilin Rapid Vaginalzäpfchen (entsprechend 1000 mg Metronidazol) ausreichend.

In schweren Fällen und bei rezidivierenden Infektionen ist die „Zweitagestherapie“ mit je 1 Vaginalzäpfchen Arilin Rapid Vaginalzäpfchen pro Tag zu bevorzugen.

Kinder und Jugendliche

Arilin Rapid ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Art der Anwendung

Arilin Rapid Vaginalzäpfchen sind Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.

Arilin Rapid Vaginalzäpfchen werden am besten abends in Rückenlage bei leicht angezogenen Beinen tief in die Scheide eingeführt.

Die Behandlung ist nicht während der Menstruation vorzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung beträgt im Allgemeinen 1–2 Tage.

Warnhinweis:

Die Behandlung mit Arilin Rapid Vaginalzäpfchen oder einem anderen Nitroimidazol-haltigen Medikament darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Siehe dazu auch Kapitel 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.3 Gegenanzeigen

Arilin Rapid Vaginalzäpfchen darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Metronidazol, anderen 5-Nitroimidazolen, Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile von Arilin Rapid Vaginalzäpfchen. 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 der Therapie mit Arilin Rapid Vaginalzäpfchen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

Wie bei anderen Nitroimidazol-haltigen Arzneimitteln darf die Behandlung mit Arilin Rapid Vaginalzäpfchen 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 Trichomoniasis ist eine gleichzeitige orale Behandlung des Sexualpartners angezeigt. Geschlechtsverkehr sollte während der Therapie unterbleiben.

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:

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 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.

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

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

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Tacrolimus mit Metronidazol führt dies zu einem Anstieg des Tacrolimus-Blutspiegels. 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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. In tierexperimentellen Studien zeigte Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften (siehe 5.3).

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

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 Medikament abgesetzt werden. Bei Einzeltherapie 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 Rapid Vaginalzäpfchen 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)

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 rechts stehende Tabelle

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe

Metronidazol ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Nitroimidazole.

ATC-Code

G01AF01

Wirkungsweise

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 Resistenz-determinanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Sprossspilinfektionen (z. B. Candida) im Genitalbereich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Granulozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen
	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Psychotische Störungen, einschließlich Halluzinationen und Verwirrheitszuständen, Erregbarkeit, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Ataxie, periphere Neuropathien, Krampfanfälle
	Nicht bekannt	Enzephalopathie, Kleinhirnsyndrom (mit z. B. Sprech- und Gangstörung, Nystagmus und Tremor)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Leibschmerzen z. B. Magendrücken, metallischer Geschmack
	Häufig	bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Erbrechen, Durchfall
	Sehr selten	Pseudomembranöse Kolitis, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum)
	Nicht bekannt	Hepatitis, 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)
	Nicht bekannt	Schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Schwächegefühl (muskulär)
	Sehr selten	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Arzneimittelfieber

– Es kann zu einer Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt von Metronidazol) kommen. Diese Veränderung hat keinen Krankheitswert.

- 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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^Δ
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Andere Mikroorganismen
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>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>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien
Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

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

^Δ 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 % im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8 bis 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 werden. Die Proteinbindung liegt unter 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

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**

Glyceroltrialkanoat (C₈–C₁₈), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach dem auf dem Folienstreifen und dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden.

Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folienstreifen im Umkarton.

Packungen mit 1, 2 und 4 Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.

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
Telefon: (0521) 8808-05
Telefax: (0521) 8808-334
E-Mail: info@wolff-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2722.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
30. Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
05. Mai 1999

10. STAND DER INFORMATION

07/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt