

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vagi-Metro® Creme

Wirkstoff: Metronidazol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

100 g Vaginalcreme enthalten:
5 g Metronidazol

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Vaginalcreme

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Trichomoniasis
- bakterielle Vaginose (Aminkolpitis, unspezifische Kolpitis)

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Bei der Behandlung der bakteriellen Vaginose und der Trichomoniasis wird jeweils abends vor dem Schlafengehen eine Applikatorfüllung bis zur dritten Strichmarke (= 2 g Vaginalcreme entsprechend 100 mg Metronidazol) in Rückenlage tief in die Scheide eingeführt und die Creme appliziert. Die alleinige vaginale Behandlung der Trichomoniasis erbringt jedoch keine sichere Wirkung.

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 6 Tage.

Die Behandlung ist nicht während der Menstruation vorzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Vagi-Metro® Creme ist im 1. Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert.

Vagi-Metro® Creme darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, die wie Vagi-Metro® Creme Metronidazol oder andere 5-Nitroimidazole enthalten sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der sonstigen Bestandteile. Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems ist vor Therapie mit Vagi-Metro® Creme eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Vagi-Metro® Creme 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 weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei vaginaler Anwendung von Vagi-Metro® Creme stehen ca. 38 % 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 des 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 Wirkungsminderung von Metronidazol tritt bei Gabe von Barbituraten und Phenytin 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 der gleichzeitigen Anwendung von Vagi-Metro® Creme und Kondomen kann eine Beeinträchtigung der Kondomsicherheit nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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

Vagi-Metro® Creme ist im 1. Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert. Im 2. und 3. Drit-

tel der Schwangerschaft sollte Vagi-Metro® Creme nur eingesetzt werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg bringen. So weit wie möglich sollte während der Schwangerschaft die lokale Darreichungsform angewandt werden.

Stillzeit:

Metronidazol geht in die Muttermilch über. Nach oraler Gabe können bis zu 100 % des Plasmawertes erreicht werden. Während der Stillzeit muss deshalb entweder das Stillen unterbrochen oder das Medikament abgesetzt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Vagi-Metro® Creme 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 oder im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei vaginaler Anwendung von Vagi-Metro® Creme stehen ca. 38 % der Dosis systemisch zur Verfügung. Nebenwirkungen sind hierbei selten ($\geq 0,01$ % bis $< 0,1$ %).

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

Häufige (≥ 1 % – < 10 %) Nebenwirkungen

- Metallischer Geschmack, bitteres Aufstoßen, Zungenbelag, Glossitis, Stomatitis, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall.
- Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols, ohne Krankheitswert).

Gelegentliche ($\geq 0,1$ % – < 1 %) Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression, Ataxie.
- Periphere Neuropathien und Krampfanfälle. Erstere äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten.
- Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem), Arzneimittelfieber.
- Leukopenie und Granulozytopenie. Daher sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt (siehe auch „Sehr selten auftretende Nebenwirkungen“).
- Anaphylaktische Reaktionen.
- Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz.
- Leberfunktionsstörungen (z. B. Erhöhung von Transaminasen und Bilirubin im Serum).
- Sprosspilzinfektionen (z. B. Candida) im Genitalbereich.
- Schwächegefühl, Sehstörungen.

Sehr seltene ($< 0,01$ %) Nebenwirkungen

- Agranulozytose und Thrombozytopenie.
- Pankreatitis.
- Anaphylaktischer Schock.
- unter Therapie mit Vagi-Metro® Creme kann sich eine pseudomembranöse Enterokolitis entwickeln (siehe auch Abschnitt „Überdosierung“).

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.

Therapie der pseudomembranösen Enterokolitis:

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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock): Hier muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vaginaltherapeutikum

ATC-Code: G01AF01

Metronidazol gehört zur Stoffgruppe der Nitroimidazole. In empfindlichen Protozoen und strikt anaerob wachsenden Bakterien wird es reduziert, wobei Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl)-oxamidsäure gebildet werden. Durch Interaktion mit der DNA kommt es zur Hemmung der Nukleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, was zum Absterben dieser Erreger führt.

Es besteht keine Parallelresistenz zu anderen antibakteriellen Wirkstoffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metronidazol rasch und nahezu vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln nach 1 bis 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. 38 % im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8 bis 24 Stunden, erreicht wird. Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6 bis 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.

Bioverfügbarkeit

Eine absolute Bioverfügbarkeitsstudie für Vagi-Metro® Creme gegen eine i.v.-Applikation wurde an 12 Probanden innerhalb von 36 Stunden durchgeführt.

Die aus den mittleren AUC-Werten errechnete absolute Bioverfügbarkeit beläuft sich auf 38,1 %. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt für AUC zwischen 33,2 und 43,1 %. Die maximale Wirkstoffkonzentration wird im Mittel nach 8,0 h (T_{max}) erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute orale Toxizität ist gering. In chronischen Toxizitätsstudien an Ratten traten bei hohen Dosierungen Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich eine dosisabhängige Leberzelldegeneration.

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, dass es sich bei Metronidazol um einen kanzerogenen Stoff 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 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.

Tierversuche haben bei Ratten und bei Kaninchen keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), selbstemulgierendes Glycerolmonostearat, Isopropylmyristat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Macrogol-20-glycerolmonostearat, Propylenglycol, Carbomer 34000 mPa s, gereinigtes Wasser, konserviert mit Chlorphenesin.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch:

6 Monate nach dem ersten Öffnen. Hinweis: Bei einer braunen Verfärbung oder bei Auftreten eines ungewöhnlichen Geruchs ist Vagi-Metro® Creme nicht mehr anzuwenden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerhinweise

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

N 2 zu 50 g Vaginalcreme mit Applikator **CE**

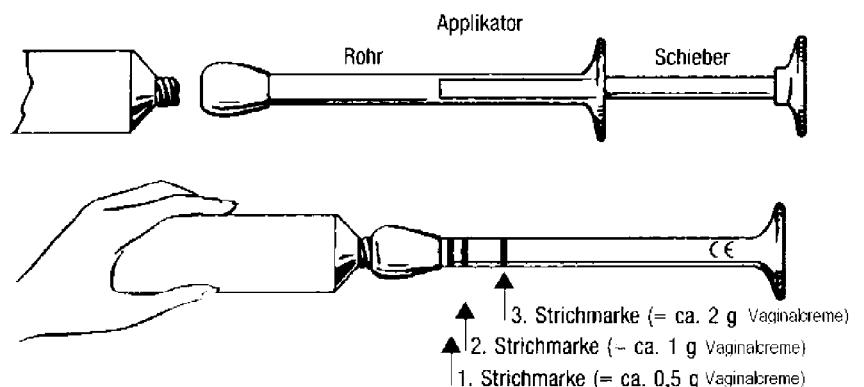
6.6 Hinweise für die Handhabung

1. Vor dem ersten Gebrauch die Verschlusskappe abschrauben und umgedreht auf die Tubenöffnung drücken, um den Membranverschluss zu öffnen.
 2. Applikationsrohr mit der Gewindeseite auf die Tubenöffnung aufschrauben.
 3. Weißen Schieber aus dem Applikationsrohr herausziehen.
 4. Durch Drücken der Tube Applikationsrohr bis zur dritten Strichmarke bzw. wie nach Anweisung des Arztes füllen.
 5. Applikationsrohr von der Tube abschrauben, Tube wieder fest verschließen und Schieber ins Applikationsrohr einsetzen.
 6. In Rückenlage Applikationsrohr möglichst tief in die Scheide einführen und den Inhalt des Rohres mit dem weißen Schieber herausdrücken.
 7. Nach Gebrauch Rohr und Schieber sorgfältig mit warmem Wasser säubern.
- Siehe Abbildung

7. Pharmazeutische Unternehmer

Drossapharm GmbH
Weiler Str. 19–21
79540 Lörrach
Telefon: 07621/
Telefax: 07621/

Artesan Pharma GmbH & Co. KG
Wendlandstr. 1
29439 Lüchow
Telefon: 05841/939-0
Telefax: 05841/939-200



8. Zulassungsnummer

**9. Datum der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

28.07.2005

10. Stand der Information

August 2006

**11. Verschreibungspflichtig/
Apothekenpflichtig**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin