

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vagi-Metro Creme 50 mg/g Vaginalcreme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Vaginalcreme enthalten 5 g Metronidazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 g Vaginalcreme enthält 50 mg Cetylstearylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalcreme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Trichomoniasis
- Bakterielle Vaginose (Aminkolpitis, unspezifische Kolpitis)

4.2 Dosierung und Art 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 entsprechen 100 mg Metronidazol) in Rückenlage tief in die Scheide eingeführt und die Creme appliziert (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 6 Tage.

Die Behandlung ist nicht während der Menstruation vorzunehmen.

Die alleinige vaginale Behandlung der Trichomoniasis erbringt jedoch keine sichere Wirkung.

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 darf nicht angewendet werden:

- im 1. Schwangerschaftsdrittel
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metronidazol oder gegen 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.
- bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems. Vor einer Therapie mit Vagi-Metro Creme ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

4.4 Besondere 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.

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

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranösen Enterokolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann (siehe auch Abschnitt 4.8). 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.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) 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:

Alkohol

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).

Disulfiram

Die Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

Cumarinderivate

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

Lithium

Bei Gabe von Lithium ist Vorsicht geboten, weil ein Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum beobachtet wurde.

Barbiturat und Phenytoin

Eine Wirkungsminderung von Metronidazol tritt bei Gabe von Barbituraten und Phenytoin ein.

Cimetidin

Cimetidin kann in Einzelfällen die Elimination von Metronidazol beeinträchtigen und

dadurch zu erhöhten Metronidazol-Serumkonzentrationen führen.

Bestimmung der GOT

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

Sonstiges

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Vagi-Metro Creme und Kondomen kann eine Beeinträchtigung der Kondomsicherheit nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, 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. Drittel 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 die Fähigkeit zum 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 – < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 – < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000

Bei vaginaler Anwendung von Vagi-Metro Creme stehen ca. 38 % der Dosis syste-

misch zur Verfügung. Nebenwirkungen sind hierbei selten.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie und Granulozytopenie. Daher sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt (siehe auch Abschnitt 4.3).

Sehr selten: Agranulozytose, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Anaphylaktische Reaktionen. *Sehr selten:* Anaphylaktischer Schock (siehe auch Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression.

Erkrankung des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Ataxie, periphere Neuropathien und Krampfanfälle (Erschweren äußern sich durch Taubheitsgefühl, Pelzigsein oder Kribbeln in den Extremitäten). *Sehr selten:* Enzephalopathie.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

Erkrankung der Nieren und Harnwege

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

Gelegentlich: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Arzneimittelfieber, Schwächegefühl.

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: <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.

Nach vaginaler Überdosierung sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten, da die Dosierung bei vaginaler Anwendung im Vergleich zur oralen Applikation niedrig ist. Es wird empfohlen die nächste Dosis im Zeitplan einzunehmen, damit die Antibiose nicht unterbrochen wird.

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 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 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 der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Metronidazol festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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: Mai 2025):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> ⁹⁴ <i>Fusobacterium</i> spp. ^o <i>Peptoniphilus</i> spp. ^o <i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o <i>Porphyromonas</i> spp. ^o <i>Prevotella</i> spp. ^o <i>Veillonella</i> spp. ^o <i>Gardnerella vaginalis</i> ^{o 1}
Andere Mikroorganismen
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o <i>Giardia lamblia</i> ^o <i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ²
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

Enterobacterales
Haemophilus spp.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ¹ Fakultativ anaerober Mikroorganismus
- ² Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.
- ^Δ Nur bei Penicillin-Allergie

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Biotransformation

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 Metronid-

azol 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 Liste der sonstigen 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

3 Jahre
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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Aluminiumtube mit 50 g Vaginalcreme und wiederverwendbarem Applikator.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

1. Vor dem ersten Gebrauch den Tubenverschluss abschrauben und umgekehrt auf die Tubenöffnung drücken um den Membranverschluss zu durchstechen.
2. Applikator entriegeln:
 - 2a) Stößel bis zur Marke «2 g» ziehen.
 - 2b) Stößel leicht zurück schieben bis kurz vor den ersten Anschlag.

3. Den entriegelten Applikator (siehe 2.) mit der Öffnung bis zum unteren Ende des Gewindes auf die Tube aufschrauben.
4. Die Vaginalcreme mit leichtem Druck aus der Tube in den Applikator drücken bis zur gewünschten Dosierung. Dabei allenfalls den Stößel mit der anderen Hand leicht zurückziehen.
5. Applikator von der Tube abschrauben und Tube fest verschließen.
6. In Rückenlage den gefüllten Applikator möglichst tief in die Scheide einführen und die Vaginalcreme mit dem Stößel herausdrücken.
7. Nach Gebrauch die Einzelteile des Applikators sorgfältig mit lauwarmem Wasser reinigen. Kochendes Wasser ist zu vermeiden, damit sich der Applikator nicht verformt.

Siehe Abbildung auf Seite 4

7. INHABER DER ZULASSUNG

Drossapharm GmbH
Wallbrunnstraße 24
79539 Lörrach
Telefon: 07621/1672161
Telefax: 07621/1672166

8. ZULASSUNGSNUMMER

6215114.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.07.2005

10. STAND DER INFORMATION

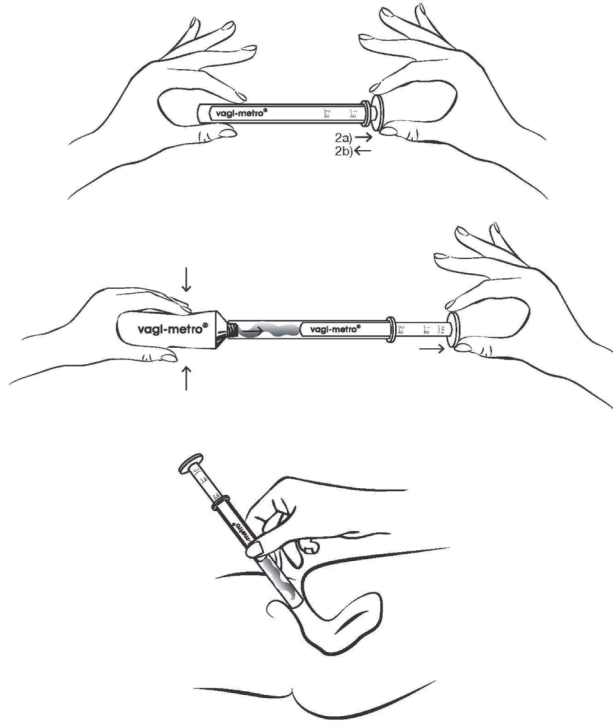
Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Vagi-Metro[®] Creme

DROSSA PHARM GmbH



Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



002098-32949-101