

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Vagi-Metro Creme  
5% Metronidazol

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoff: Metronidazol  
100 g Vaginalcreme enthalten 5 g Metronidazol.

Die 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, 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 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 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. Vor einer Therapie mit Vagi-Metro Creme ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Einzel-

fällen bei besonders strenger Indikationstellung 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 tiereperimentellen 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. 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:

**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 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 tiereperimentellen 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:

**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.

**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).

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich:* Arzneimittelfieber, Schwächegefühl.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

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

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

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

**Erkrankung des Nervensystems**

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

**Psychiatrische Erkrankungen**

*Gelegentlich:* Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression.

**Erkrankung der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* Dunkelfärbung des Urins (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols, ohne Krankheitswert).  
*Gelegentlich:* Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

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

**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 Applika-

tion 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<sub>max</sub>) 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**

Definitionen - S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

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 (v.10.0)

Erreger	S	R
<i>Clostridioides difficile</i> <sup>1)</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Andere Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridioides difficile</i> )	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

<sup>1)</sup> Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlaubt.

**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: April 2020):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <sup>oA</sup> <i>Fusobacterium spp.</i> <sup>o</sup> <i>Peptoniphilus spp.</i> <sup>o</sup> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <sup>o</sup> <i>Porphyromonas spp.</i> <sup>o</sup> <i>Prevotella spp.</i> <sup>o</sup> <i>Veillonella spp.</i> <sup>o</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Entamoeba histolytica</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> <sup>1)</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
Alle obligat aeroben Bakterien

**Gram-positive Mikroorganismen**

*Enterococcus spp.*  
*Staphylococcus spp.*  
*Streptococcus 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.
- △ Nur bei Penicillin-Allergie
- 1 Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

**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 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.

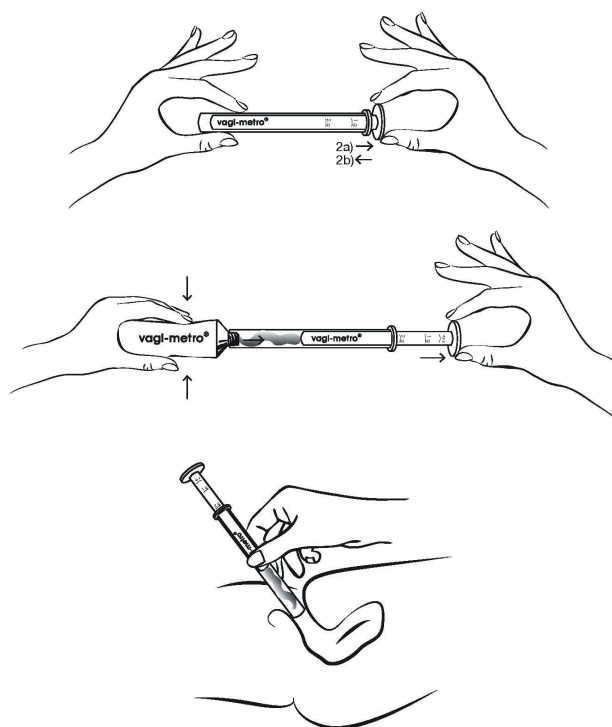
**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

**6.6 Hinweise zur Handhabung**

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



**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 2020

**11. Verschreibungspflichtig/  
Apothekenpflichtig**

Verschreibungspflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt