

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 1 von 11

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FACHINFORMATION

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 2 von 11

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vagimid[®] vaginal N, 100 mg Vaginaltablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Metronidazol

1 Vaginaltablette Vagimid[®] vaginal N enthält 100 mg Metronidazol.

Vagimid[®] vaginal N enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltabletten

Weiß bis schwach gelbliche, oblongförmige Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung der bakteriellen Vaginose (auch als Aminkolpitis bezeichnet) sowie der Trichomoniasis der Frau.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei der Behandlung der bakteriellen Vaginose und der Trichomoniasis mit Vagimid[®] vaginal N wird 6 Tage lang jeweils abends vor dem Schlafengehen 1 Vaginaltablette tief in die Scheide eingeführt. Die alleinige vaginale Behandlung der Trichomoniasis mit Vaginaltabletten erbringt jedoch keine sichere Wirkung.

Die Vaginaltabletten werden am besten in Rückenlage bei leicht angezogenen Beinen tief in die Scheide eingeführt. Die vaginale Behandlung sollte nicht während der Menstruation begonnen werden.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung.

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

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 3 von 11

4.3 Gegenanzeigen

Vagimid® vaginal N darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metronidazol, andere 5-Nitroimidazole oder einem der sonstigen Bestandteile. Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

Vagimid® vaginal N ist im 1. Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Vagimid® vaginal N oder einem anderen nitroimidazolhaltigen Arzneimittel 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.

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

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 Gabe von Disulfiram kann zu Psychosen und Verwirrheitszuständen führen.

Patienten, die mit Antikoagulanzen 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 Analysenmethoden zur Bestimmung der GOT im Serum zu verringerten Werten 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.

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 4 von 11

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vagimid® vaginal N ist im 1. Drittel der Schwangerschaft kontraindiziert. Im 2. und 3. Drittel der Schwangerschaft sollte Vagimid® vaginal N nur eingesetzt werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg bringen. So weit wie möglich sollte während der Schwangerschaft die lokale Darreichungsform (z. B. Vaginaltablette) angewandt werden.

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 auch unter 5.3).

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

Vagimid® vaginal N 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 5 von 11

gelegentlich: Leukopenie und Granulozytopenie

sehr selten: Agranulozytose und Thrombozytopenie

Daher sind bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt.

Erkrankungen des Immunsystems

gelegentlich: Anaphylaktische Reaktionen, Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, urtikarielles Exanthem), Arzneimittelfieber

sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen

gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände, Erregbarkeit, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Periphere Neuropathien und Krampfanfälle. 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, Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall

sehr selten: Pankreatitis. Unter Therapie mit Vagimid® vaginal N kann sich eine pseudomembranöse Enterokolitis entwickeln (s. a. Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 6 von 11

gelegentlich: Dysurie, Cystitis, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

gelegentlich: Schwächegefühl

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

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 ist die Behandlung sofort abzubrechen. Die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) sind einzuleiten.

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

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

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 7 von 11

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
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 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

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 8 von 11

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 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<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. °
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<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
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle obligat aeroben Bakterien

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 9 von 11

<i>Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacteriaceae
<i>Haemophilus</i> 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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metronidazol wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Nach rektaler Applikation stehen ca. 80 % des Wirkstoffes systemisch zur Verfügung; das Maximum im Serum wird nach 4 Stunden erreicht. Nach vaginaler Applikation werden ca. 30 % im Serum gefunden; das Maximum wird erst nach 9 bis 17 Stunden erreicht.

Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6-10) Stunden.

Die systemische Bioverfügbarkeit der Vaginaltabletten beträgt ca. 30 % im Vergleich zu Werten nach oraler Gabe. Das bedeutet, dass nach Applikation einer Vaginaltablette (100 mg Wirkstoff) nur ca. 12 % einer oralen Dosis von 250 mg Metronidazol im Blut erscheinen.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

Biotransformation

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).

Proteinbindung

Die Proteinbindung liegt unter 20 %.

Elimination

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. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich.

Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 10 von 11

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit verzögerter Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität ist gering.

b) Chronische/ subchronische Toxizität

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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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.

d) Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adipinsäure, Cellulosepulver, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, Polysorbat 80, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

bisher nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Bezeichnung	Vagimid vaginal N		
Darreichungsform	Vaginaltabletten		
Versionsnummer	v004de	Freigabedatum	

Seite 11 von 11

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister mit 6 Vaginaltabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
 Kyffhäuserstr. 27
 01309 Dresden
 Tel.: 03 51 / 3 36 33
 Fax: 03 51/ 3 36 34 40
 info@apogepha.de
 www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000556.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig