

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zifex duo 500 mg/200 mg ovule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ovul conține metronidazol 500 mg și clotrimazol 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovule

Ovule de culoare albă până la alb-gălbuie, de formă ovoidă, cu suprafața netedă onctuoasă și aspect omogen în secțiune.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zifex duo este indicat în tratamentul infecțiilor vaginale cu floră mixtă determinate de *Trichomonas vaginalis*, fungi (în special *Candida*), germeni sensibili Gram negativ și Gram pozitiv.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un ovul Zifex duo, o dată pe zi.

Mod de administrare

Medicamentul este indicat pacientelor adulte.

Ovulul se introduce profund intravaginal, de preferat seara.

Se recomandă concomitent tratament medicamentos specific și partenerului, chiar dacă acesta este asimptomatic sau prezintă cultură negativă pentru *Trichomonas vaginalis*.

Zifex duo nu se administrează în timpul ciclului menstrual; se recomandă finalizarea tratamentului înaintea începerii perioadei menstruale.

Durata tratamentului: 7-10 zile.

În timpul administrării de Zifex duo se recomandă evitarea contactului sexual, deoarece infecția s-ar putea transmite partenerului, iar eficacitatea și siguranța utilizării produselor contraceptive din latex (cum sunt prezervative, diafragme) poate fi redusă (vezi pct. 4.4.)

Copii și adolescenți

La copii se va administra forma farmaceutică adecvată vârstei, iar la adolescenți se va administra la recomandarea medicului specialist.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la metronidazol, clotrimazol, alți derivați de imidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

După administrare intravaginală, absorbția sistemică a celor două substanțe active din compoziția ovulului este mică. Totuși, apariția reacțiilor adverse sistemice nu poate fi complet exclusă. Dacă apar aceste reacții, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

În cazul tratamentului prelungit pot apărea parestezii, ataxie, vertij, confuzie, crize convulsive. Dacă apar aceste reacții, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

Datorită conținutului în metronidazol, Zifex duo trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu afecțiuni neurologice centrale și periferice, encefalopatie hepatică, antecedente de discrazii sanguine. Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei, în special controlul formulei leucocitare. Dacă apare leucopenie, continuarea tratamentului se va decide în funcție de gravitatea infecției, după evaluarea raportului beneficiu/risc.

Deoarece pot să apară reacții de tip disulfiram, pacientele trebuie avertizate să nu consume alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului cu Zifex duo.

Tratamentul cu medicamente care conțin metronidazol poate determina colorația mai închisă a urinei. Deoarece infecția cu *Trichomonas vaginalis* este frecvent asociată cu infecția cu gonococ, se recomandă evaluarea infecției cu gonococ și administrarea terapiei adecvate.

În cazul tratamentului concomitent cu metronidazol administrat pe cale orală se recomandă să se ia în considerare atenționările, precauțiile, contraindicațiile și reacțiile adverse ale acestui medicament. Utilizarea acestui medicament poate reduce eficacitatea și siguranța contraceptivelor din latex, (de exemplu prezervative, diafragme). Clotrimazolul din componența acestor ovule reduce eficacitatea spermicidelor vaginale. Efectele sunt temporare. Se recomandă utilizarea altor măsuri contraceptive pe durata tratamentului și încă 5 zile după întreruperea acestuia.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de clotrimazol:

- Clotrimazolul din componența acestui medicament reduce eficacitatea spermicidelor vaginale (vezi pct. 4.4.)
- Administrarea în asociere cu tacrolimus oral poate duce la creșterea nivelurilor serice ale tacrolimus. Pacienții trebuie strict monitorizați pentru apariția simptomelor de supradozaj cu tacrolimus, dacă este necesar, prin determinarea concentrațiilor plasmatice respective.

Interacțiuni legate de metronidazol:

Asocieri nerecomandate:

- Disulfiram: reacții psihotice (accese delirante, stări confuzionale).
- Alcool etilic: efect de tip disulfiram (efect antalcool) (senzație de căldură, eritem facial, vărsături, tahicardie).
- Busulfan: metronidazolul poate crește concentrația plasmatică a busulfanului, ceea ce poate determina creșterea efectelor toxice ale busulfanului.

Asocieri care necesită precauție:

- Anticoagulante orale (de tipul warfarinei): creșterea efectului și, consecutiv, a riscului de apariție a hemoragiilor prin scăderea metabolizării hepatice a anticoagulantelor. Se recomandă măsurarea mai frecventă a timpului de protrombină și a INR, cu ajustarea dozei de anticoagulant în timpul tratamentului cu metronidazol și pe parcursul următoarelor 8 zile după întreruperea administrării acestuia. Nu există interacțiuni în cazul heparinei.

- Litiu: concentrația plasmatică a litiului poate fi crescută de metronidazol. În timpul administrării de metronidazol, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale litiului, creatininei și electroliților, în cazul pacienților tratați concomitent cu litiu.

- Ciclosporină: risc de creștere a concentrației plasmatice a ciclosporinei. Se recomandă monitorizarea creatininemiei și a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții la care se administrează concomitent metronidazol și ciclosporină.

- Fenitoină sau fenobarbital: eficacitatea metronidazolului scade în cazul asocierii cu barbiturice sau fenitoină. Fenobarbitalul crește rata de metabolizare a metronidazolului. Ca urmare, timpul de înjumătățire scade la aproximativ 3 ore.

Asocieri care trebuie avute în vedere

- 5-fluorouracil: metronidazolul scade clearance-ul 5-fluorouracilului și, ca urmare, crește efectul toxic al acestuia.

Interacțiuni cu examenele paraclinice

- Metronidazolul poate imobiliza treponemele și poate determina reacție fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, decât în cazul utilizării unor doze foarte mari. (vezi pct. 5.3.)

Zifex duo se va administra cu prudență în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Deoarece metronidazolul se excretă în laptele matern se va evita administrarea la femeile care alăptează sau se va întrerupe alăptarea.

Fertilitatea

Nu există date privind afectarea fertilității în cazul utilizării acestui medicament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

După administrarea intravaginală, absorbția sistemică a celor două substanțe active din compoziția medicamentului este mică. Totuși, dacă apar paretezii, ataxie, vertij, confuzie, crize convulsive nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

4.8 Reacții adverse

După administrarea intravaginală, absorbția sistemică a celor două substanțe active din compoziția medicamentului este mică. Totuși, apariția de reacții adverse sistemice nu poate fi complet exclusă.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse legate de metronidazol:

Tulburări hematologice și limfatice:

-foarte rare: leucopenie, agranulocitoză, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie;

Tulburări ale sistemului imunitar:

-foarte rare: șoc anafilactic;

-cu frecvență necunoscută: angioedem (edem Quincke), urticarie.

Tulburări psihice:

-cu frecvență necunoscută: -tulburări psihotice, incluzând confuzii, halucinații,

-dispoziție depresivă.

Tulburări ale sistemului nervos:

-foarte rare: encefalopatie (de exemplu confuzie, febră, cefalee, halucinații, paralizie, fotofobie, tulburări ale câmpului vizual și ale mișcărilor oculare, redoare de ceafă) și sindrom cerebelos subacut (de exemplu ataxie, disartrie, tulburări de mers, nistagmus și tremor), care se pot remite la întreruperea tratamentului.

-cu frecvență necunoscută:- în timpul tratamentului cu doze mari sau de lungă durată au fost raportate neuropatie senzitivă periferică (parestezii, furnicături) sau crize epileptice tranzitorii. În majoritatea cazurilor, neuropatia a dispărut la întreruperea tratamentului sau la scăderea dozelor;

-cefalee, convulsii, amețeli.

Tulburări oculare:

-cu frecvență necunoscută: tulburări vizuale tranzitorii, cum sunt diplopie, miopie.

Tulburări gastro-intestinale:

-rare: pancreatită, reversibilă la întreruperea tratamentului, dureri epigastrice, greață, vărsături, diaree, glosită, xerostomie, stomatită, senzație de gust metalic, anorexie.

Tulburări hepatobiliare:

-foarte rare: modificări ale testelor funcționale hepatice, hepatită colestatică și icter, reversibile la întreruperea administrării.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

-rare: urticarie, înroșirea feței, prurit, angioedem;

-foarte rare: șoc anafilactic, erupții pustuloase;

Tulburări renale și ale căilor urinare:

-cu frecvență necunoscută: urină de culoare brun-roșiatică, determinată de prezența pigmentilor hidrosolubili proveniți din metabolizarea metronidazolului.

Reacții adverse legate de clotrimazol:

Tulburări ale sistemului imunitar:

-rare: hipotensiune arterială, sincopă, dispnee, prurit cutanat, erupții cutanate tranzitorii.

Tulburări gastro-intestinale:

-rare: dureri gastro-intestinale

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului:

-rare: exfoliere genitală, prurit, edem, discomfort, arsuri, iritație, dureri pelvine.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

-rare: iritație locală, uscăciunea mucoasei vaginale, senzația de arsură locală, febră.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Deoarece absorbția sistemică după administrarea intravaginală a acestui medicament este foarte mică, este puțin probabil să apară supradozaj. În caz de ingestie accidentală, simptomele determinate de supradozaj constau în vărsături, ataxie și dezorientare ușoară.

Nu există antidot specific. În caz de supradozaj masiv, tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Au fost raportate cazuri de ingestie (accidentală sau în scop suicidar) a unor doze unice de până la 12 g de metronidazol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase și antiseptice (exclusiv combinații cu corticosteroizi) derivați de imidazol, codul ATC: G01AF20.

Zifex duo este o asociere de metronidazol și clotrimazol.

Metronidazolul este un derivat nitroimidazolic activ față de o gamă largă de protozoare și bacterii. Este activ față de *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*. Are și acțiune bactericidă față de bacilii Gram-negativ anaerobi- *Bacteroides* inclusiv *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, față de cocii Gram-pozitiv anaerobi- *Peptostreptococcus* și față de majoritatea clostridiilor, inclusiv *C. difficile*. De asemenea, este eficace față de *Gardnerella vaginalis*.

Metronidazolul este un promedicament. Bioactivarea are loc la nivel intracelular, prin reducerea enzimatică a grupării nitro, proces propriu microorganismelor patogene anaerobe (protozoare, bacterii). Se formează compuși intermediari care acționează bactericid prin afectarea ADN-ului, a proteinelor și membranelor celulare.

Clotrimazolul este un chimioterapeutic de sinteză cu structură azolică.

In vitro este activ față de numeroși fungi: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Tricophyton*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida*. Mai puțin sensibil față de *Malassezia furfur* (pitiriazis versicolor), *Cryptococcus*. Are activitate antitricomonazică, antibacteriană față de *Corynebacterium minutissima* (eritrasma) și diferiți germeni Gram-pozitiv (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). La concentrații de 1 mcg/ml efectul este fungicid la majoritatea speciilor. Pentru *Candida*, efectul fungicid se obține la concentrația de 2 mcg/ml.

Mecanismul de acțiune al clotrimazolului este similar celui al antimicoticelor imidazolice acționând la nivelul membranei celulare a fungilor unde inhibă încorporarea acetatului de ergosterol (un component al membranei celulare a fungilor).

S-a demonstrat că asocierea clotrimazolului cu metronidazol determină efecte aditive, cu următoarele efecte terapeutice:

- lărgirea spectrului antibacterian, prin sumarea spectrelor de acțiune ale celor două substanțe active.
- intensificarea acțiunii antimicotice, antiprotozoarice și antibacteriene;
- împiedicarea sau întârzierea apariției fenomenului de rezistență.

Studiile microbiologice *in vitro* au arătat că acțiunea față de *Trichomonas vaginalis* și cea antimicotică cresc atunci când metronidazolul și clotrimazolul sunt asociate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Metronidazol:

Absorbție:

După administrarea pe cale vaginală, absorbția în circulația sistemică este mică.

Distribuție:

Legarea de proteinele plasmatică este mică, sub 20%. După administrare pe cale orală, volumul aparent de distribuție este semnificativ, de aproximativ 40 l (corespunzător la 0,65 l/kg). Distribuția este rapidă: se ating concentrații similare cu cele plasmatică în: plămâni, rinichi, ficat, tegument, bilă, lichid cefalorahidian, creier, salivă, lichid seminal, secreții vaginale, abcese.

Metronidazolul traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele uman.

Metabolizare:

Se metabolizează predominant hepatic, prin oxidare, rezultând 2 compuși principali:

-metabolitul "alcool", metabolit principal, având o activitate bactericidă asupra microorganismelor anaerobe de aproximativ 30% din cea a metronidazolului și timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 11 ore.

-metabolitul "acid", în cantitate mică, având o activitate bactericidă de aproximativ 5% din cea a metronidazolului.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 8 până la 10 ore.

Eliminare:

Se elimină în mică măsură prin materii fecale. Eliminarea este predominant urinară, metronidazolul și metabolizii oxidați excretați prin urină reprezintă aproximativ 35-65% din doza administrată.

Clotrimazol:

Absorbție

Clotrimazolul se absoarbe în cantitate mică la nivelul mucoasei vaginale (3-10%).

Distribuție

Intravaginal realizează concentrații locale corespunzătoare pentru obținerea efectului terapeutic.

Metabolizare

Se metabolizează rapid hepatic și rezultă compuși inactivi farmacologici.

Eliminare

Eliminarea clotrimazolului trecut în circulația generală se face prin fecale și urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate acută efectuate la șoarece și șobolan (pe cale orală) au evidențiat un potențial toxic foarte mic al acestei asocieri medicamentoase, cu o rată a mortalității de numai 20% după 7 zile, la doze mari (600 mg clotrimazol/kg și 3000 mg metronidazol/kg, atât în monoterapie cât și în asociere).

În timpul studiilor de toxicitate subacută (30 zile), aplicarea asocierii clotrimazol/metronidazol la iepure și câine nu a produs nicio reacție adversă locală sau sistemică, nici la doze mult mai mari decât

cele recomandate la om (de 3-10 Dtd la câine și de 100-200 Dtd la iepure; 1Dtd = doza terapeutică/doza letală la om = aproximativ 3,33 mg/kg pentru clotrimazol și aproximativ 16,66 mg/kg pentru metronidazol).

Aplicarea locală (vaginală) a asocierii clotrimazol/metronidazol în timpul sarcinii la șobolan și iepure nu a evidențiat afectare fetală la doze de 100 Dtd și nici afectarea sarcinii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gliceride de semisinteză.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 folie termosudată din PVC-PE cu 7 ovule

Cutie cu 1 folie termosudată din PVC cu 7 ovule

Cutie cu 2 folii termosudate din PVC-PE a câte 7 ovule

Cutie cu 2 folii termosudate din PVC a câte 7 ovule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr.1
707410 Iași
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13024/2020/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2020.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .