

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zifex complex ovule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ovul conține metronidazol 500 mg, nistatină 100000 UI, sulfat de neomicină 65000 UI și acetat de hidrocortizon 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovul

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zifex complex este indicat în tratamentul local al vaginitelor bacteriene, trichomoniazice și micotice cauzate de germeni sensibili, precum și în tratamentul local al vaginitelor nespecifice cu germeni sensibili.

Medicamentul este destinat exclusiv pacienților adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 1 ovul Zifex complex, o dată pe zi.

Durata tratamentului: 7 -10 zile.

Mod de administrare:

Zifex complex este un medicament indicat pacienților adulți.

Ovulul se introduce intravaginal profund, preferabil seara la culcare.

În timpul administrării de Zifex complex se recomandă:

- tratamentul concomitent al partenerului cu medicamente specifice, chiar dacă acesta este asimptomatic sau prezintă cultură negativă pentru *Trichomonas vaginalis*;
- măsuri suplimentare de igienă intimă a ambilor parteneri;
- folosirea lenjeriei de bumbac, evitarea dușurilor vaginale;
- 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.)

Zifex complex nu se administrează în timpul ciclului menstrual; se recomandă finalizarea tratamentului înaintea de începerea unui nou ciclu menstrual.

Copii și adolescenți

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la metronidazol, nistatină, sulfat de neomicină și acetat de hidrocortizonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări în legătură cu metronidazolul

Tratamentul cu metronidazol nu trebuie prescris pe o perioadă mai lungă de 10 zile și nu trebuie să se repete mai mult de 2-3 ori pe an.

În cazul tratamentului prelungit trebuie urmărită apariția reacțiilor adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (parestezii, ataxie, vertij, convulsii). Deși nu s-au raportat astfel de reacții în cazul acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției manifestărilor de tip ataxie, vertij sau confuzie.

Deși absorbția sistemică a metronidazolului din medicament este redusă, pentru a preveni eventualitatea apariției reacțiilor 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. (vezi pct 4.5).

Cazuri de hepatotoxicitate severă/insuficiență hepatică acută, inclusiv cazuri cu final letal, cu debut foarte rapid după inițierea tratamentului au fost raportate la pacienții cu sindrom Cockayne, în cazul administrării de medicamente care conțin metronidazol pentru uz sistemic. Din acest motiv, la acești pacienți, metronidazolul trebuie administrat după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc și doar dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ. Trebuie efectuate teste ale funcției ficatului chiar înainte de începerea tratamentului, pe parcursul și după încheierea tratamentului, până când valorile parametrilor funcției hepatice sunt în limite normale sau până când sunt atinse valorile inițiale. Dacă valorile testelor funcției hepatice devin mult mai mari în timpul tratamentului, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Pacienții cu sindrom Cockayne trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptome ale unei posibile afectări a ficatului și să întrerupă utilizarea tratamentului cu metronidazol.

Precauții de utilizare

În cazul existenței unor antecedente de tulburări hematologice și/sau tratament prelungit, se recomandă efectuarea periodică de teste sanguine, în special controlul hemoleucogramei. Deși nu s-au raportat astfel

de reacții în cazul acestui medicament, orice eventuală scădere a numărului de hematii, leucocite sau/și trombocite impune oprirea tratamentului.

Nu se recomandă administrarea a mai mult de 2-3 cure de tratament pe an.

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.

În timpul tratamentului este contraindicată utilizarea prezervativelor datorită riscului de rupere a acestora. Nu se recomandă administrarea concomitent cu spermicide (orice tratament local vaginal poate inactiva spermicidele). Se recomandă utilizarea altor măsuri contraceptive pe durata tratamentului și încă 5 zile după întreruperea acestuia.

Deoarece infecția cu *Trichomonas vaginalis* este frecvent asociată cu infecția cu gonococ, se recomandă evaluarea infecției cu gonococ și administrarea terapiei adecvate.

Perioada de tratament trebuie limitată datorită riscului de apariție a germenilor rezistenți.

Tratamentul cu medicamente care contin metronidazol poate determina o colorație mai închisă a urinei.

Copii

Administrarea de Zifex complex ovule la copii este contraindicată.

Sportivi

Acest medicament conține hidrocortizonă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni determinate de metronidazol

Disulfiram: au fost raportate reacții psihotice la pacientele care au utilizat concomitent metronidazol și disulfiram.

Nu se recomandă administrarea disulfiramului în timpul tratamentului cu Zifex complex ovule (asocierea disulfiramului cu metronidazolul poate duce la apariția unor reacții de tip psihotic – accese delirante, stări confuzionale).

Alcool: băuturile alcoolice și medicamentele care conțin alcool nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu Zifex complex și cel puțin două zile după întreruperea tratamentului, datorită posibilității de apariție a reacțiilor de tip disulfiram-like: senzație de căldură, eritem facial, vărsături, tahicardie.

Anticoagulante orale (de tipul warfarinei): metronidazolul inhibă metabolizarea acestora la nivel hepatic, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectului și implicit a riscului de apariție a hemoragiilor; se recomandă măsurarea mai frecventă a timpului de protrombină și INR și eventual ajustarea dozei de anticoagulant în timpul administrării de metronidazol și/sau cloramfenicol și 8 zile după întreruperea acesteia; nu există interacțiuni în cazul heparinei.

Ciclosporină: metronidazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a ciclosporinei; se recomandă monitorizarea creatininemiei și a concentrației plasmatice a ciclosporinei.

Săruri de litiu: metronidazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale litiului; în timpul administrării de metronidazol se recomandă monitorizarea creatininemiei și a concentrațiilor plasmatice ale litiului și electroliților.

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

5-fluorouracil: metronidazolul reduce clearance-ul de 5-fluorouracil, ceea ce determină creșterea toxicității 5-fluorouracil.

Interacțiuni cu examene paraclinice: metronidazolul poate imobiliza treponemele și de aceea, poate determina o reacție fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

Interacțiuni determinate de neomicină

Acarboză: neomicina crește efectul acarbozei.

Acenocumarol: neomicina crește uneori efectul acenocumarolului.

Digoxină: neomicina poate scădea nivelul seric al digoxinei.

Metotrexat: neomicina poate scădea absorbția de metotrexat.

Retinol: neomicina scade concentrația serică de retinol.

Vitamina A: neomicina scade concentrația serică de vitamina A.

Warfarină: neomicina crește efectele warfarinei.

Interacțiuni determinate de nistatină

Nu se cunosc.

Interacțiuni determinate de acetatul de hidrocortizonă

Nu se cunosc.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare și fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Având în vedere prezența în compoziția acestui medicament a unui aminoglicozid, neomicina, care are risc de ototoxicitate, și eventualitatea unei absorbții sistemice a acesteia, nu se recomandă administrarea la femeile gravide.

Alăptarea

Nu există date privind evaluarea cantitativă a eliminării substanțelor active din Zifex complex în laptele matern. În absența acestor date, nu se recomandă administrarea acestui medicament pe perioada alăptării sau se recomandă întreruperea alăptării pe perioada tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date privind modul în care utilizarea acestui medicament afectează fertilitatea la femei.

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

În cazul conducătorilor de vehicule și a persoanelor care folosesc utilaje trebuie avută în vedere posibilitatea apariției vertijului, confuziei sau crizelor convulsive.

4.8 Reacții adverse

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).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare: înțepături, iritație locală mai ales în timpul primelor zile de tratament.

Mai puțin frecvente: eritem, prurit, senzație de arsură locală în timpul primelor zile ale tratamentului, dar și în cazul tratamentului prelungit.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: paretezii, ataxie, vertij, convulsii.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: neutropenie reversibilă (leucopenie), trombocitopenie reversibilă.

Tulburări psihice

Foarte rare: confuzie.

Tulburări hepatobiliare

Rare: colestază și icter.

Investigații diagnostice

Rare: culoare închisă a urinei cauzată de metabolitul metronidazolului, fără importanță clinică, creștere a valorilor enzimelor hepatice .

Ca pentru orice medicament cu acțiune locală, există posibilitatea absorbției limitate a substanțelor active din compoziția acestuia.

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

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Deoarece absorbția sistemică după administrarea vaginală a acestui medicament este 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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice, Antiinfecțioase/antiseptice în combinație cu corticosteroizi, Antibiotice și corticosteroizi, *Codul ATC:* G01BA.

Spectru de activitate antimicrobian

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză, derivat de 5-nitroimidazol.

Pătrunde în celule prin difuziune, apoi este activat printr-un proces de reducere enzimatică propriu microorganismelor anaerobe.

Se formează compuși intermediari reactivi labili, care acționează prin afectarea structurii ADN-ului, proteinelor și membranelor.

Rezistența la metronidazol apare prin multiple mecanisme: diminuarea captării metronidazolului, diminuarea activării metronidazolului sau modificarea țintei, supraexpresia pompelor de eflux.

Metronidazolul are acțiune bactericidă/trichomonacidă/amoebicidă.

In vitro omoară în decurs de 24 ore *E. histolytica*, la concentrații de 1-2 μg/ml și *T. vaginalis* la concentrații de 2,5 μg/ml. *In vivo* este foarte eficientă asupra trofozoizilor mobili, mai puțin asupra chisturilor amoebiene.

Nistatina este un antibiotic polienic activ mai ales față de levurile aparținând genului *Candida*. Acțiunea este datorată legării de steroli membranei celulare, cu permeabilizarea acesteia. Nistatina are acțiune fungistatică sau fungicidă (în funcție de concentrație).

Rezistența la nistatină este rară și apare prin alterarea biosintezei ergosterolului membranar cu reducerea afinității nistatinei pentru steroli membranari. *In vitro*, concentrația minimă inhibitorie în cazul *Candida albicans* și al altor fungi/levuri sensibili se situează în intervalul 1,56 – 6,25 μg/ml.

Nistatina are un spectru de acțiune relativ îngust, incluzând levuri și fungi implicați în micoze superficiale: *Candida albicans* și alte specii de *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium audouini*, *Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*

Unele tulpini de *Candida glabrata* sunt relativ rezistente la nistatină.

Sulfatul de neomicină este un antibiotic aminoglicozidic cu spectru larg, eficient față de germeni Gram-pozitiv și Gram-negativ, cel mai frecvent întâlniți în infecțiile cutanate. Sulfatul de neomicină este obținut din tulpini selecționate de *Streptomyces fradiae*.

Rezistența la neomicină apare prin mecanisme diferite, incluzând: modificarea subunității ribozomale, interferența căii de transport intracelular a nistatinei, inactivarea enzimelor de adenilare, acetilare și fosforilare. Informații genetice despre producția de enzime inhibitorii pot exista în cromozomii bacterieni sau plasmide.

Acetatul de hidrocortizonă este un glucocorticoid derivat de la cortizon, acțiunea sa fiind mediată de receptorii pentru glucocorticoizi.

Glucocorticoizii acționează la nivelul unor receptori specifici care fac parte din categoria receptorilor nucleari. Receptorii au o porțiune specifică conferită de 3 domenii funcționale: domeniul de legare a moleculelor de glucocorticoizi, domeniul prin care receptorul activat se leagă de ADN și domeniul de reglare a transcripției genice.

Complexul glucocorticoid-receptor intră în nucleu și se fixează de ADN la nivelul unui situs specific denumit element care răspunde la glucocorticoid – GRE ("glucocorticoid responsive element").

Acetatul de hidrocortizonă are acțiuni antiinflamatoare și de retenție hidrosalină, împiedică procesul exudativ, micșorează infiltrația celulară, reduce dilatația capilară și inhibă proliferarea.

Specii sensibile:

-aerobi Gram-pozitiv: *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* meticilino-sensibil;

-aerobi Gram-negativ: *Acinetobacter*, în special *Acinetobacter baumannii* (50-75%), *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (20-25%), *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* (15-25%), *Haemophilus influenzae* (25-35%), *Klebsiella* (10-15%), *Morganella morganii* (10-20%), *Proteus mirabilis* (20-50%), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.

Specii moderat sensibile (in vitro de sensibilitate intermediară):

-aerobi Gram-negativ: *Pasteurella*, *Alcaligenes denitrificans*, *Burkholderia*, *Flavobacterium* sp., *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*;

-aerobi Gram-pozitiv: enterococi, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* meticilino-rezistent, *Streptococcus*;

-bacterii strict anaerobe;

-altele: *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp., *Rickettsia* sp.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția sistemică după administrarea pe cale vaginală a 500 mg metronidazol conținut în ovule a fost de 25% conform unui studiu farmacocinetic. Valoarea medie a C_{max} a fost de 2124 ng/ml, iar a T_{max} de 16 ore. Rezultatele altor studii au evidențiat că după administrarea pe cale vaginală a unei doze de 500 mg metronidazol valoarea C_{max} a fost de 1900 ng/ml iar T_{max} a fost de 7,7 ore. Biodisponibilitatea relativă, în comparație cu administrarea pe cale orală, a fost în acest caz de 25%.

Nistatina administrată intravaginal este eficace numai local, deoarece absorbția nistatinei în circulația sistemică după aplicarea pe mucoase este neglijabilă.

Nu sunt disponibile date privind absorbția neomicinei.

Absorbția sistemică după administrarea pe cale vaginală a 15 mg acetat de hidrocortizon este practic nulă.

Distribuție

Metronidazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 5-20%. După administrarea pe cale orală, volumul aparent de distribuție este semnificativ, de aproximativ 40 l (corespunzător la 0,65 l/kg). Distribuția este rapidă, atingându-se concentrații similare cu cele plasmatică în plămâni, rinichi, ficat, tegument, bilă, lichid cefalorahidian, creier, salivă, lichid seminal, secreții vaginale, abcese.

Metronidazolul traversează bariera feto-placentară și se excretă în laptele uman.

Metabolizare

Metronidazolul este metabolizat predominant hepatic, prin oxidare, rezultând doi 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

Metronidazolul este eliminat în mică măsură prin fecale. Eliminarea este predominant urinară, metronidazolul și metaboliții oxidați excretați prin urină reprezintă aproximativ 35-65% din doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a dovedit că metronidazolul are efect carcinogen la șoarece și șobolan. Studiile similare efectuate la hamster au avut rezultate negative, iar studii epidemiologice ample efectuate la om, nu au evidențiat un risc carcinogen crescut pentru om.

Metronidazolul s-a dovedit a avea efecte mutagene la bacterii, *in vitro*. În studii efectuate *in vitro*, pe celule de mamifer sau *in vivo*, la rozătoare și om, dovezile unui efect mutagen al metronidazolului au fost insuficiente.

Acetatul de hidroclorid s-a dovedit a fi teratogen la hamster și șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gliceride de semisinteză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 folie termosudată din PVC/PE a 7 ovule.

Cutie cu 1 folie termosudată din PVC a 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.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

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

14626/2022/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2023

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