

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

METRONIDAZOL IRCON 500 mg ovule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ovul conține 500 mg metronidazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovule

Ovule de formă de ovoidă, cu suprafața netedă, prezentand în secțiune un aspect omogen, de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metronidazol 500 mg ovule este indicat în vaginite bacteriene nespecifice determinate de germeni anaerobi (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Gardenerella vaginalis*, *Clostridium*, inclusiv *C. difficile*) și în tricomonioza vaginală.

Este recomandabil să se țină cont de recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene / antiparazitare.

4.2 Doze și mod de administrare

Vaginite determinate de *Trichomonas vaginalis*

Doza recomandată este un ovul pe zi, administrat profund intravaginal, timp de 10 zile, în asociere cu un tratament pe cale orală.

Vaginite nespecifice

Doza recomandată este de un ovul pe zi, administrat profund intravaginal, timp de 7 zile în asociere cu un tratament pe cale orală, dacă este necesar. Indiferent dacă partenerul prezintă sau nu semne clinice ale infecției, este necesar să fie tratat concomitent cu metronidazol cu administrare orală, chiar în absența testelor de laborator pozitive.

Se recomandă ca durata tratamentului cu metronidazol să nu depășească 10 zile. Tratamentul nu trebuie repetat mai mult de 2-3 ori pe an.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la metronidazol sau la alți derivați de nitroimidazol (trinidazol, ornidazol, secondizol, nimorazol) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- în afecțiuni cerebrale organice;
- în sarcină și în perioada de alăptare.
- nu se asociază cu băuturi alcoolice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În caz de antecedente de tulburări hematologice, tratament cu doze mari și/sau tratament prelungit, se recomandă efectuarea periodică de teste sanguine, în special controlul formulei leucocitare. Dacă apare leucopenie, tratamentul trebuie întrerupt.

În caz de tratament prelungit, trebuie urmărită apariția reacțiilor adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (cum sunt parestezii, ataxie, vertij, crize convulsive). Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar ataxie, vertij sau confuzie.

Metronidazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni neurologice centrale și periferice severe, cronice sau evolutive, datorită riscului de agravare al tulburărilor neurologice.

Metronidazolul este metabolizat, în principal, prin oxidare la nivel hepatic. Administrarea metronidazolului la pacienți cu encefalopatie hepatică determină creșterea concentrațiilor plasmatice și, consecutiv, exacerbarea simptomelor encefalopatiei. Ca urmare, se recomandă precauție în cazul administrării metronidazolului la aceste pacienți.

Deoarece pot să apară reacții de tip disulfiram, pacienții trebuie avertizați să nu consume alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului cu metronidazol (vezi pct 4.5).

Numeroase cazuri de creștere a activității anticoagulantelor orale au fost raportate la pacienții tratați cu antibiotice. Contextul infecțios sau inflamator accentuat, vârsta și starea generală a pacientului par a fi factori de risc. În aceste situații, este dificil de departajat rolul patologiei infecțioase de cel al tratamentului antiinfecțios, în apariția dezechilibrului valorilor INR. Totuși, anumite clase de antibiotice sunt implicate mai frecvent: în special fluorochinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine.

Tratamentul cu metronidazol poate determina colorația mai închisă a urinei (vezi pct. 4.8).

Deoarece infecția cu *Trichomonas vaginalis* este frecvent asociată cu infecția cu gonococ, este posibil ca după tratamentul tricomoniazii, infecția gonococică să persiste.

Utilizarea simultană a prezervativului sau a diafragmei cu Metronidazol Ircon ovule poate crește riscul ruperii dispozitivului contraceptiv.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 precauții

- 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, de aceea, poate determina reacție fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au relevat efecte teratogene.

În clinică, analiza unui număr mare de sarcini expuse nu a relevat în mod aparent niciun efect malformativ sau fetotoxic particular al metronidazolului. Totuși, numai studiile epidemiologice permit verificarea absenței riscului.

Metronidazolul traversează bariera fetoplacentară. În absența datelor complete privind embrio- sau fetotoxicitatea metronidazolului, nu se recomandă administrarea metronidazolului în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor când este absolut necesar.

Alăptarea

Deoarece metronidazolul se elimină în laptele matern, dacă nu este necesară, trebuie evitată expunerea la acest medicament în timpul alăptării.

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

Metronidazol 500 mg ovule, nu influențează, de obicei, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; rareori au fost raportate stări de: vertij, confuzie sau tulburări vizuale tranzitorii. Pacientele trebuie sfătuite să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt observate rar pentru această formă farmaceutică.

- **Local:** prurit, iritație vulvovaginală, risc de candidoză vaginală post-tratament, hipersecreție vaginală
- **Generale:** tulburări gastro-intestinale: senzație de gust metalic, limbă saburală, anorexie, greață, vărsături, dureri epigastrice, diaree; dureri abdominale pelvine; urticarie, bufeuri vasomotorii.
- Foarte rar s-au semnalat reacții adverse la nivelul sistemului nervos central: cefalee, vertij, ataxie, confuzie mintală, scăderea capacității de concentrare.

- Dozele mari și tratamentul prelungit pot provoca leucopenie, neuropatii senzitive periferice (reversibile la oprirea tratamentului).
- Urina se poate colora în roșu-brun, datorită unor metaboliți ai metronidazolului.

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
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj după administrarea intravaginală a metronidazolului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase și antiseptice ginecologice, derivați de imidazol, cod ATC: G01AF01.

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză derivat de 5-nitroimidazol. Metronidazolul are acțiune toxică-lethală selectivă față de o serie de microorganisme anaerobe-bacterii, protozoare. Acțiunea chimioterapică se datorește formării, în celulele sensibile, a unor compuși intermediari reactivi labili cu acțiune toxică la nivelul ADN, proteinelor și membranelor. Acest proces este propriu microorganismelor anaerobe, care posedă echipamentul enzimatic necesar.

Metronidazolul acționează bactericid față de bacili gram-negativi anaerobi – *Bacteroides* inclusiv *B. fragilis*, *Helicobacter*, față de cocii gram-pozitivi anaerobi *Peptostreptococcus* și față de majoritatea clostridiilor, inclusiv *C. difficile*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium*. De asemenea, este toxic față de unele protozoare: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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.

Se metabolizează 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.

Se elimină 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

Metronidazolul s-a dovedit a avea efect carcinogen la șoarece și șobolan. Totuși, studii 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gliceride de semisinteză (Witepsol H15)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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 2 folii din PVC termosudate a câte 5 ovule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IRCON SRL

Str. Pinului Nr. 9, 700109, Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12510/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

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