

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. **NAZIV GOTOVOG LIJEKA**  
**MEDAZOL**  
500 mg  
vaginalna tableta  
*metronidazol*

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**  
Jedna vaginalna tableta sadrži 500 mg metronidazola.  
Za pomoćne tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**  
Vaginalna tableta.  
MEDAZOL 500 mg vaginalna tableta je bijele boje, bademastog oblika.

### 4. **KLINIČKI PODACI**

4.1. **Terapijske indikacije**  
Medazol vaginalne tablete primjenjuju se u liječenju:  
- bakterijskog vaginitisa uzrokovanog *Gardnerellom vaginalis*  
- trihomonijaze uzrokovane *Trichomonasom vaginalis*.

Za pouzdano izlječenje infekcija koje je uzrokovao *Trichomonas vaginalis* potrebno je dodatno propisati peroralni lijek za liječenje trihomonijaze.

Prije propisivanja lijeka u obzir se moraju uzeti službene smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova.

### 4.2. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

#### **Liječenje bakterijskog vaginitisa i trihomonijaze**

Liječiti treba oba partnera istodobno.

Medazol vaginalne tablete se primjenjuju tijekom 10 dana. Svaku večer, duboko u rodnicu, stavi se jedna Medazol vaginalna tableta prethodno namočena nekoliko sekundi u vodi.

#### **Pedijatrijska populacija**

Medazol tablete za rodnicu nisu namijenjene za primjenu u djece.

#### **Način primjene**

Svaku večer, duboko u rodnicu, stavi se jedna tableta prethodno namočena nekoliko sekundi u vodi.

### 4.3. **Kontraindikacije**

Medazol vaginalne tablete ne smiju se primijeniti u slučaju preosjetljivosti na metronidazol ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka te u slučaju preosjetljivosti na druge derivate imidazola (nitroimidazoli).

#### 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

U slučaju pojave alergijske reakcije pri uzimanju metronidazola, primjenu lijeka treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere.

Nužno je redovito praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara (posebno broja leukocita), ako terapija s metronidazolom traje dulje od 10 dana. U bolesnika treba pratiti pojavu neželjenih reakcija na lijek poput periferne ili središnje neuropatije (kao što su parestezija, ataksija, omaglica, epileptički napadi).

Metronidazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom postojećom ili kroničnom bolesti perifernog i središnjeg živčanog sustava zbog rizika od pogoršanja simptoma.

Nakon izliječene urogenitalne trihomonijaze postoji mogućnost pojave perzistirajuće gonokokne infekcije.

Izlučivanje metronidazola ostaje nepromijenjeno u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije. Stoga se doza metronidazola ne mora smanjivati. Ipak, ovi bolesnici zadržavaju metabolite metronidazola. Klinički značaj ove pojave nije jasan u ovom trenutku.

Metronidazol se u najvećem dijelu metabolizira oksidacijom u jetri. Značajan pad u klirensu metronidazola može biti u bolesnika s uznapredovalom insuficijencijom jetre. Značajna akumulacija metronidazola može se pojaviti u bolesnika s jetrenom encefalopatijom, a ta povećana koncentracija lijeka može pojačati simptome encefalopatije.

Stoga se metronidazol mora primijeniti s oprezom u bolesnika s jetrenom encefalopatijom. Dnevna doza mora se smanjiti na trećinu doze te se primijeniti jednom na dan.

Kod primjene lijekova koji sadrže metronidazol za sistemska primjena u bolesnika s Cockayneovim sindromom zabilježeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom uz vrlo brzi nastup nakon početka liječenja. Kod te bi se populacije metronidazol stoga trebao primjenjivati nakon pažljive procjene koristi i rizika te samo ako ne postoji drugi način liječenja. Potrebno je raditi testove funkcije jetre neposredno prije početka terapije, tijekom i nakon liječenja, sve dok funkcija jetre ne bude unutar normalnih vrijednosti ili dok se ne dostignu početne vrijednosti. Ako se vrijednosti u testovima funkcije jetre značajno povećaju tijekom liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Bolesnike s Cockayneovim sindromom treba savjetovati da sve simptome mogućeg oštećenja jetre odmah prijave svojem ljekaru i prestanu uzimati metronidazol.

Bolesnike treba upozoriti da primjena metronidazola može kao posljedicu imati tamniju boju urina.

Uslijed nedovoljnih dokaza o mutagenosti u ljudi (vidjeti dio 5.3), primjena metronidazola u dužem trajanju od uobičajenog mora se pažljivo razmotriti.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja metronidazolom ne konzumiraju alkoholna pića, jer se mogu javiti simptomi kao što su mučnina, osip, crvenilo i sniženje krvnog tlaka, nalik reakciji na primjenu disulfirama.

Opisani simptomi javljaju se i pri konzumaciji alkohola 48 sati nakon završetka terapije metronidazolom.

Kombinirana primjena metronidazola i disulfirama može dovesti do psihotične reakcije.

Pri istodobnoj primjeni kumarinskih antikoagulansa i metronidazola uočen je nešto pojačani antikoagulacijski učinak. Stoga se doza antikoagulansa može po potrebi prilagoditi, te je potrebno pratiti protrombinsko vrijeme. Interakcije s heparinom nisu uočene.

Zabilježena je retencija litija s mogućnošću oštećenja bubrega u bolesnika koji su na istodobnoj terapiji s litijem i metronidazolom. Liječenje s litijem treba polagano smanjivati ili ukinuti prije

početka terapije s metronidazolom. Potrebno je pratiti plazmatske koncentracije litija, kreatinina i elektrolita u bolesnika koji su na istodobnoj terapiji s litijem i metronidazolom.

Bolesnici koji uzimaju fenobarbiton ili fenitoin imaju ubrzan metabolizam metronidazola, što otprilike smanjuje poluvrijeme života na 3 sata.

Metronidazol smanjuje klirens 5-fluorouracila što može uzrokovati njegovu povećanu toksičnost.

U bolesnika koji su na terapiji s ciklosporinom postoji rizik od povećanja njegove serumske koncentracije.

Potrebno je redovito praćenje serumskih koncentracija ciklosporina i kreatinina u slučajevima kada je nužna istovremena primjena metronidazola i ciklosporina.

Plazmatske koncentracije busulfana mogu biti povećane pri istovremenoj upotrebi metronidazola, što može dovesti do teške toksičnosti busulfana.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Premda nema dovoljno dokaza o neškodljivosti primjene u trudnoći, metronidazol se godinama primjenjuje u praksi bez očiglednih posljedica.

Kao i kod drugih lijekova, primjena metronidazola ne preporučuje se za vrijeme trudnoće i dojenja, osim ako to ljekar ne smatra neophodnim. U tim slučajevima, ne preporučuje se kratkotrajna primjena visokih doza metronidazola.

##### Dojenje

Metronidazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali je doza koju dijete primi od majke, koja je na terapiji s preporučenim dozama lijeka, puno manja od terapijske doze za dijete.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu omaglice, pospanosti, zbunjenosti, halucinacija, konvulzija i tranzitornih poremećaja vida te ih upozoriti da ne upravljaju vozilima i strojevima ukoliko se pojave navedeni simptomi.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je sljedećom klasifikacijom:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Rijetke su ozbiljne nuspojave kod primjene uobičajenih doza lijeka.

Liječnici koji razmišljaju o primjeni kontinuirane terapije za liječenje kroničnih stanja u trajanju duljem od preporučenog, moraju procijeniti potencijalnu korist prema potencijalnom riziku obolijevanja od periferne neuropatije.

##### ***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

Vrlo rijetko: agranulocitoza, neutropenija, trombocitopenija, pancitopenija.

Nepoznato: leukopenija.

##### ***Poremećaji imunološkog sustava***

Rijetko: anafilaksija.

Nepoznato: angioedem, urtikarija, groznica.

##### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Nepoznato: anoreksija.

#### ***Psihijatrijski poremećaji***

Vrlo rijetko: poremećaji psihe, uključujući konfuziju i halucinacije.

Nepoznato: loše raspoloženje.

#### ***Poremećaji živčanog sustava***

Vrlo rijetko:

- encefalopatija (npr. konfuzija, groznica, glavobolja, halucinacije, paraliza, osjetljivost na svjetlo, poremećaji vida i pokreta, ukočeni vrat) i subakutni cerebelarni sindrom (npr. ataksija, dizartrija, poremećaji kretnji, nistagmus i tremor) koji se mogu povući kod prekida terapije s metronidazolom.
- pospanost, omaglica, konvulzije, glavobolja.

Nepoznato:

- tijekom intenzivne i/ili produljene terapije s metronidazolom zabilježena je periferna osjetna neuropatija ili prolazni epileptiformni napadi. U većini slučajeva neuropatija se povukla nakon prekida terapije ili smanjenjem doze lijeka.
- aseptički meningitis.

#### ***Poremećaji oka***

Vrlo rijetko: poremećaji vida kao što su diplopija i miopija, koje su u većini slučajeva prolazne.

Nepoznato: optička neuropatija/neuritis.

#### ***Poremećaji uha i labirinta***

Nepoznato: oštećenje/gubitak sluha (neurološko, senzorno), tinitus.

#### ***Poremećaji probavnog sustava***

Nepoznato: poremećaji okusa, oralni mukozitis, osjećaj dlakavog jezika, mučnina, povraćanje, bol u epigastriju i proljev.

#### ***Poremećaji jetre i žuči***

Vrlo rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, alkalna fosfataza), kolestatski ili miješani hepatitis i hepatocelularno oštećenje jetre, žutica i pankreatitis koji je reverzibilan po prekidu terapije.

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja jetre koji zahtijevaju transplantaciju jetre u bolesnika liječenih metronidazolom u kombinaciji s drugim antibiotikom.

#### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Vrlo rijetko: kožni osip, pustularne erupcije, svrbež, crvenilo uz osjećaj vrućine.

Nepoznato: *erythema multiforme* Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, fiksni medikamentozni egzantem.

#### ***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

Vrlo rijetko: mijalgija, artralgija.

#### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***

Vrlo rijetko: tamna mokraća (zbog metabolita metronidazola)

Prilikom primjene vaginalnih tableta moguća je pojava iritacije kao lokalne reakcije na mjestu primjene.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi pojedinačne ingestije do 12 grama lijeka i to kao pokušaj samoubojstva i kao nehotično predoziranje. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, ataksiju i blagu dezorijentaciju.

Kako ne postoji specifičan antidot, u slučaju predoziranja potrebno je poduzeti simptomatsko liječenje uz uobičajene mjere za održanje normalne funkcije organizma.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

*Farmakoterapijska skupina:* ginekološki antiinfektiv i antiseptik, derivat imidazola.  
*ATK šifra:* G01AF01.

Metronidazol pokazuje antibakterijski učinak te učinak protiv protozoa. Također, djelotvoran je protiv *Trichomonas vaginalis* i ostalih protozoa uključujući *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia* i protiv anaerobnih bakterija.

Djelovanje metronidazola objašnjava se procesima intracelularne kemijske redukcije putem mehanizama svojstvenih anaerobnom metabolizmu. Reducirani metronidazol koji je citotoksičan, premda kratkog vijeka, stupa u interakciju s DNA i uzrokuje gubitak helijske strukture, što dovodi do inhibicije sinteze nukleinske kiseline i smrti stanice.

#### 5.2. Farmakokinetička svojstva

##### *Apsorpcija*

Nakon vaginalne primjene metronidazola bioraspoloživost je oko 20%. Vršna koncentracija od 1,89 µg/ml postiže se za 8 do 24 sata.

Ostali farmakokinetički podaci temelje se na drugim načinima primjene metronidazola (parenteralno, enteralno).

##### *Distribucija*

Slabo se veže na proteine plazme (manje od 20%) te se brzo raspodjeljuje u tkiva i tjelesne tekućine. Raspodjeljuje se u slinu, žuč, sjemenu tekućinu, mlijeko dojilja, kosti, jetru i jetrene apscese, pluća i vaginalne sekrete. Također prolazi kroz placentu i krvno-moždanu barijeru. Volumen raspodjele u odraslih je oko 0,55 l/kg, a u novorođenčadi 0,54-0,81 l/kg. Poluvrijeme života metronidazola u odraslih je u prosjeku 8 sati pri normalnoj funkciji jetre (raspon 6-12 sati), a kod cirotične jetre oštećene alkoholom 18 sati (raspon 10-29 sati). Poluvrijeme života u nedonoščadi je oko 75 sati, a u novorođenčadi 25 sati.

##### *Biotransformacija*

Podliježe biotransformaciji u jetri i primarno se metabolizira oksidacijom postraničnih lanaca i glukuronidacijom pri čemu nastaje aktivni 2-hidroksimetil metabolit te još neki drugi metaboliti.

### ***Eliminacija***

Lijek se u najvećoj mjeri izlučuje putem bubrega (60%), od čega se oko 20% izlučuje nepromijenjeno u urinu. Bubrežni klirens je oko 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine. Stolicom se izlučuje 6-15% lijeka. U stolici su prisutni i inaktivni metaboliti.

Metronidazol i primarni metaboliti brzo se hemodijalizom izlučuju iz krvi (poluživot je skraćen na oko 2,6 sati), dok se peritonealnom dijalizom lijek ne izlučuje iz organizma u značajnoj mjeri.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Metronidazol je pokazao karcinogeno djelovanje u miša i štakora tijekom dugotrajne oralne uporabe. Međutim, studije na hrčku nisu pokazale ovakav učinak lijeka.

Epidemiološke studije nisu dale nikakav jasan dokaz o povećanom karcinogenom učinku u ljudi.

Metronidazol je pokazao mutageno djelovanje u bakterija *in vitro*. Studije koje su sprovedene na stanicama sisavaca *in vitro*, kao i u glodavaca ili ljudi *in vivo*, nisu jasno dokazale mutageni učinak metronidazola. Neke od tih studija su pokazale mutageni učinak, dok druge nisu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
povidon  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
talk  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati pri temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 vaginalnih tableta u PVC/Al blisteru.

### **6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih mjera.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

**NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
Medazol, vaginalna tableta, 10 x 500 mg: 04-07.3-2-6264/18 od 30.01.2019.