

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.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih 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.

Pedijatrijska populacija

Medazol vaginalne tablete nisu namijenjene za primjenu u djece.

Način primjene

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

4.3. **Kontraindikacije**
Medazol vaginalne tablete ne smiju se primijeniti kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. 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.

U bolesnika na hemodijalizi metronidazol i njegovi metaboliti se učinkovito odstranjuju tijekom 8 sati trajanja hemodijalize. Stoga se metronidazol odmah mora opet primijeniti nakon hemodijalize.

Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze u bolesnika sa zatajenjem bubrega koji su podvrgnuti intermitentnoj peritonealnoj dijalizi (IPD) ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

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 primjenu 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.

Medazol vaginalne tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i 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 antikoagulanasa i metronidazola uočen je nešto pojačani antikoagulacijski učinak. Stoga se doza antikoagulanasa 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 sa 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Rijetke su ozbiljne nuspojave kod primjene uobičajenih doza lijeka.

Ljekari 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, vrućica.

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. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH 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).

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 antiinfektivi i antiseptici, 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 urin. Bubrežni klirens je oko 10 ml/min/1,73 m² 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 na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 vaginalnih tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Nema posebnih mjera.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljeakarski 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: 04-07.3-2-6596/23 od 21.05.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
21.05.2024. godine