

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

MEDAZOL 500 mg tablete za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za rodnicu sadrži 500 mg metronidazola.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za rodnicu.

MEDAZOL 500 mg tableta za rodnicu je bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MEDAZOL tablete za rodnicu primjenjuju se u liječenju:

- bakterijskog vaginitisa uzrokovanog *Gardnerellom vaginalis*
- trihomonijaze uzrokovane *Trichomonasom vaginalis*.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje bakterijskog vaginitisa i trihomonijaze

Liječiti treba oba partnera istodobno.

Tablete za rodnicu se primjenjuju tijekom 10 dana. Svaku večer, duboko u rodnicu, stavi se jedna tableta prethodno namočena nekoliko sekundi u vodi.

4.3 Kontraindikacije

MEDAZOL tablete za rodnicu 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.

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.

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

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 liječnik ne smatra neophodnim. U tim slučajevima, ne preporuča se kratkotrajna primjena visokih doza metronidazola.

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.

Poremećaji oka

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

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: poremećeni funkcionalni testovi jetre, kolestatski hepatitis, žutica i pankreatitis koji je reverzibilan po prekidu terapije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: kožni osip, pustularne erupcije, svrbež, vrućina i crvenilo lica.
Nepoznato: *erythema multiforme*.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: mijalgija, artralgiya.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: tamna mokraća (zbog metabolita metronidazola)

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

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi pojedinačne ingestije do 12 grama lijeka i to kao pokušaj samoubojstva i kao nehotečno 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 oznaka: 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).

Raspodjela

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.

Izlučivanje

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 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 (poluvrijeme života je skraćeno 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.

5.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 tableta za rodnicu u PVC/Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

-/-

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Klasa rješenja: UP/I-530-09/11-02/609

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

MEDAZOL 500 mg tablete za rodnicu: 18.06.1973./15.05.2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2012.