

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ORVAGIL

vagitorija, 500 mg

metronidazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 vagitorija sadrži: metronidazola 500 mg

(za ekscipijense vidjeti tačku 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija.

Vagitorije su konusnog oblika skoro bijele do žućkastobijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lokalno liječenje vaginitisa uzrokovanog trihomonomom i nespecifičnog vaginitisa (bakterijska vaginoza). Potrebno je voditi računa o zvaničnim preporukama u vezi sa odgovarajućom upotrebom antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek se primjenjuje samo kod odraslih osoba.

– Vaginitis uzrokovan trihomonomom:

1 vagitorija dnevno, vaginalnim putem, tokom 10 dana, uz istovremenu oralnu terapiju

– Nespecifični vaginitis:

1 vagitorija dnevno vaginalnim putem tokom 7 dana uz istovremenu oralnu terapiju ukoliko je to neophodno. Obavezno je istovremeno liječenje i seksualnog partnera, bez obzira da li pokazuje kliničke znake oboljenja. Liječenje metronidazolom ne bi smjelo trajati duže od 10 dana i ne smije se ponavljati više od 2 - 3 puta godišnje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na metronidazol, druge derivate nitroimidazola ili bilo koji sastojak lijeka naveden u tački 6.1.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti/koža i adneksi

Može doći do pojave alergijskih reakcija, uključujući i anafilaktičku reakciju, koje mogu biti i životno ugrožavajuće (vidjeti tačku 4.8). U tom slučaju, obustaviti primjenu metronidazola i uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Na početku liječenja može doći do pojave generalizovanog eritema sa pustulama, praćeno povišenom temperaturom, što može ukazivati na akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (vidjeti tačku 4.8). Ovo zahtjeva prekid terapije metronidazolom i zabranu dalje primjene lijeka, samog ili u kombinaciji.

Zabilježeni su slučajevi teških kožnih reakcija, uključujući *Stevens Johnson* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza - *Lyell* sindrom i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), povezanih sa primenom metronidazola. Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima i pažljivo pratiti stanje kože. Pojava simptoma SJS, *Lyell* sindroma (progresivni, često bulozni osip ili lezije sluzokože) i AGEP (akutna generalizovana egzantematozna pustuloza) zahtjeva prekid terapije metronidazolom i zabranu dalje primjene lijeka, samog ili u kombinaciji (vidjeti tačku 4.8).

Centralni nervni sistem

U slučaju pojave znakova koji bi ukazivali na encefalopatiju ili cerebelarni sindrom, neophodno je prekinuti primjenu metronidazola i odmah uvesti odgovarajuću terapiju.

Tokom postmarketinškog praćenja lijeka prijavljeni su slučajevi encefalopatije povezani sa primjenom metronidazola. Takođe su zabilježeni i slučajevi promjena na magnetnoj rezonanci (MR) udruženi sa encefalopatijom (vidjeti tačku 4.8). Opažene lezije obično su bile lokalizovane u cerebelumu (posebno *nucleus dentatus*) i korpusu kalozumu. Većinom su slučajevi encefalopatije i MR promjena bili reverzibilni po prestanku liječenja. U izuzetnim slučajevima prijavljeni su i smrtni ishodi.

Neophodno je pratiti znake koji bi ukazivali na encefalopatiju i znake pogoršanja kod pacijenata sa oboljenjima CNS-a.

U slučajevima aseptičkog meningitisa povezanog sa primjenom metronidazola, ne preporučuje se ponovna primjena lijeka, ili je neophodna procjena odnosa rizika i koristi u slučaju ozbiljnih infekcija.

Periferni nervni sistem

Neophodno je pratiti znake koji bi ukazivali na perifernu neuropatiju, posebno u slučaju dugotrajne primjene lijeka kao i kod pacijenata sa teškim, hroničnim ili progresivnim oboljenjem perifernog nervnog sistema.

Psihijatrijski poremećaji

Na početku liječenja mogu se javiti psihotične reakcije, sa ponašanjem rizičnim po pacijenta, posebno u slučaju ranijeg postojanja psihijatrijskih oboljenja (vidjeti dio 4.8). Neophodno je prekinuti primjenu lijeka, obavijestiti ljekara i preduzeti odgovarajuće terapijske mjere.

Hematološki poremećaji

U slučaju ranijih hematoloških oboljenja, dugotrajnog liječenja ili primjene visokih doza neophodno je sprovođenje određenih laboratorijskih testova, posebno određivanje leukocitarne formule.

U slučaju leukopenije, nastavak liječenja zavisi od težine infekcije.

Interakcije sa lijekovima

Ne preporučuje se primjena metronidazola sa alkoholom, busulfanom i disulfiramom (vidjeti tačku 4.5).

Ostalo:

Liječenje metronidazolom ne bi smjelo trajati duže od 10 dana i ne smije se ponavljati više od 2 - 3 puta godišnje.

Ne preporučuje se primjena u toku menstrualnog ciklusa.

Kao što je slučaj i sa drugim vaginalnim infekcijama ne preporučuju se seksualni odnosi dok traje infekcija odnosno odgovarajuća terapija.

Upotreba vagitorija sa prezervativima ili dijafragmom može da poveća rizik od pucanja lateksa.

Pri primeni sistemskog metronidazola prijavljeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti / akutne insuficijencije jetre, uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom, sa brzim razvojem simptoma nakon uvođenja lijeka kod pacijenata sa Cockayne sindromom. Kod ovih pacijenata lijek se smije koristiti tek nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, i samo ukoliko nije moguća terapija drugim lijekovima. Testovi funkcije jetre moraju se sprovoditi prije, za vreme i nakon prestanka terapije sve do povratka na normalnu funkciju tj. na početne vrijednosti. Ukoliko tokom liječenja vrijednosti testova jetre budu izazito povišeni, neophodno je obustaviti primjenu lijeka. Pacijente sa Cockayne sindromom potrebno je savjetovati da odmah prijave svaki simptom koji bi mogao ukazati na oštećenje funkcije jetre i da u tom slučaju prekinu primjenu lijeka.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vjerovatnoća nastanka sistemskih interakcija nakon intravaginalne primjene metronidazola je izuzetno mala jer se preko sluzokože resorbuju veoma male količine metronidazola (koncentracije u serumu su i preko 10 puta niže nego pri per os primjeni).

Antabusna reakcija

Brojni lijekovi mogu izazvati antabusnu reakciju u kombinaciji sa alkoholom, tako da se ova kombinacija ne preporučuje.

Kombinacije koje se ne preporučuju

- Alkohol (alkoholna pića ili u sastavu lijekova)

Antabusna reakcija (osjećaj topline, crvenilo, povraćanje, tahikardija). Potrebno je izbjegavati alkoholna pića i lijekove koje sadrže alkohol. Uzmite u obzir eliminaciju lijeka (poluvrijeme eliminacije), prije ponovne upotrebe alkohola ili lijekova koji sadrže alkohol.

- Busulfan

Pri primjeni busulfana u većim dozama: metronidazol dvostruko povećava koncentraciju busulfana.

- Disulfiram

Rizik od akutne psihoze i konfuzije, reverzibilan po prestanku zajedničke primjene.

Kombinacije koje zahtjevaju mjere opreza

- Oralni antikoagulansi

Pojačanje efekta oralnih antikoagulanasa i povećan rizik od krvarenja, zbog smanjenja njihovog metabolizma u jetri. Neophodna je češća kontrola vrijednosti INR (*International Normalized Ratio*). Ponekad je neophodno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa u toku terapije metronidazolom i 8 dana nakon prestanka primjene lijeka.

- Antikonvulzivi koji indukuju enzime jetre (karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbitaon, fenitoin, primidon)

Zbog indukcije enzima jetre ubrzava se metabolizam metronidazola u jetri i snižava njegova koncentracija. Neophodno je kliničko praćenje i eventualno prilagođavanje doze metronidazola.

- Rifampicin

Rifampicin snižava koncentraciju metronidazola tako što ubrzava njegov metabolizam u jetri. Neophodno je kliničko praćenje i eventualno prilagođavanje doze metronidazola tokom i nakon terapije rifampicinom.

- Litijum

Povišena koncentracija litijuma u serumu do toksičnog nivoa, sa znacima predoziranja. Neophodno je pažljivo praćenje nivoa litijuma i eventualno prilagođavanje doze.

Kombinacije koje se moraju razmotriti

- Fluorouracil (takođe i tegafur i kapecitabin)

Smanjenje klirensa i povećana toksičnost fluorouracila.

Problemi sa poremećajem vrijednosti INR-a

Kod pacijenata na terapiji antibioticima prijavljen je veći broj slučajeva povišene aktivnosti oralnih antikoagulanasa. Faktori rizika su infekcije, zapaljenski procesi, godine starosti i opšte stanje pacijenta. U tim slučajevima teško je odrediti da li je do poremećaja u vrijednostima INR-a došlo zbog infekcije ili terapije. Ipak, pojedine klase antibiotika favorizuju ovu pojavu: fluorohinoloni, makrolidi, tetraciklini, kotrimoksazol i pojedini cefalosporini.

Interakcije sa dijagnostičkim testovima

Metronidazol može da imobilizuje treponeme i da lažno pozitivan Nelsonov test.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale teratogeno dejstvo. Zbog toga se takvo dejstvo ne očekuje ni kod ljudi. Ustvari, sve do sada ispitivane supstance koje su se pokazale teratogenim za ljude su prethodno ispoljile teratogeno dejstvo bar na dvije vrste ispitivanih životinja.

U kliničkoj praksi, analiza većeg broja slučajeva izloženosti lijeku u toku trudnoće nije ukazala ni na jedno malformativno i fetotoksično dejstvo metronidazola. Ipak, odsustvo rizika može se potvrditi samo epidemiološkim studijama. Zbog toga se metronidazol može upotrebljavati u toku trudnoće ukoliko to ljekar smatra neophodnim.

Dojenje

Metronidazol prelazi u majčino mlijeko. Izbjegavati primjenu ovog lijeka u periodu dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pacijente treba upozoriti na mogućnost konfuzije, vrtoglavice, halucinacija, konvulzija ili prolaznih poremećaja vida i posavjetovati ih da ne upravljaju motornim vozilom niti da rukuju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena dejstva

Hematološki poremećaji

- neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija

Psihijatrijski poremećaji

- halucinacije

psihotične reakcije sa paranojom i/ili delirijumom u pojedinačnim slučajevima udruženo sa pojavom suicidalnih ideja ili suicidalnim ponašanjem (vidjeti tačku 4.4),

- Depresivno raspoloženje

Nervni sistem

- periferna senzitivna neuropatija
- glavobolja
- vrtoglavica
- konfuzija
- konvulzije
- encefalopatija, ponekad udružena sa promjenama na magnetnoj rezonanci, obično reverzibilna po prestanku liječenja. U izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4)
- subakutni cerebelarni sindrom (ataksija, dizartrija, poremećaj hoda, nistagmus, tremor) (vidjeti tačku 4.4)
- aseptički meningitis (vidjeti tačku 4.4)

Poremećaji vida

- prolazni poremećaji vida kao što su zamagljen vid, diplopija, miopija, smanjenje oštine vida, promjene u percepciji boja
- neuropatija, optički neuritis

Gastrointestinalni sistem

- blage digestivne smetnje (bol u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, dijareja)
- glositis sa osećajem suvoće usta, stomatitis, poremećaj ukusa, anoreksija
- pankreatitis reverzibilan po prekidu liječenja
- poremećaj boje i izgleda jezika

Poremećaji na nivou jetre

- povišeni enzimi jetre (ALT, AST, alkalna fosfataza), veoma rijetko se javlja hepatocelularno oštećenje (ponekad žutica), holestatski i kombinovani hepatitis. Prijavljeni su veoma rijetki slučajevi insuficijencije jetre u kojima bi mogla biti potrebna transplantacija.

Koža i potkožno tkivo

- naleti crvenila, pruritus, kožne erupcije ponekad praćene povišenom temperaturom
- urtikarija, Quince-ov edem, anafilaktički šok (vidjeti tačku 4.4)
- u rijetkim slučajevima akutna generalizovana eritematozna pustuloza (vidjeti tačku 4.4)
- *Lyell* sindrom
- *Stevens Johnson* sindrom
- fiksni eritem sa pigmentacijama

Ostalo

- pojava crvenkasto-braon prebojenosti urina usljed prisustva hidrosolubilnih pigmenata (metabolita lijeka)

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. 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 prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH

putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Pokušaji suicida i slučajna predoziranja su zabilježena kod primjene pojedinačne doze do 12 g metronidazola. Simptomi su bili ograničeni na povraćanje, pojavu ataksije i blagu dezorijentaciju. Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja metronidazolom. U slučaju teškog predoziranja primjenjuje se simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ginekološki antiinfektivni i antiseptici, derivati imidazola

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): G01AF01

Metronidazol djeluje baktericidno na protozoe (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*) i anaerobne bakterije (anaerobni gram-pozitivni i gram-negativni bacili, anaerobne gram-pozitivne koke).

Spektar antimikrobne aktivnosti

Pod dejstvom kritičnih koncentracija na izolovani soj odvajaju se osjetljivi sojevi od umjereno osjetljivih, a ovi posljednji od rezistentnih.

S ≤ 4 mg/l i R > 4 mg/l

Prevalencija stečene rezistencije može varirati za pojedine vrste u zavisnosti od geografskog položaja i vremena. Iz tog razloga je korisno raspolagati lokalnim podacima o rezistenciji, naročito kada se radi o teškim oblicima infekcije. Ovi podaci služe samo kako bi usmjerili na vjerovatnoću osjetljivosti jednog bakterijskog soja na taj antibiotik.

Promjenljivost prevalencije osjetljivosti za jednu bakterijsku vrstu je utvrđena u Francuskoj i prikazana u sljedećoj tabeli:

Vrste	Frekvencija rezistencije stečene u Francuskoj (> 10%) (opseg)
OSJETLJIVE VRSTE	
Gram-negativni aerobni mikroorganizmi	
<i>Helicobacter pylori</i>	30%
Anaerobni mikroorganizmi	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bifidobacterium</i>	60-70%
<i>Bilophila</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i>	20-30%
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Veillonella</i>	
REZISTENTNE VRSTE	
Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi	
<i>Actinomyces</i>	
Anaerobni mikroorganizmi	
<i>Moiuncus</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
ANTIPARAZITSKA AKTIVNOST	
<i>Entamoeba histolytica</i>	
<i>Giardia intestinalis</i>	

<i>Trichomonas vaginalis</i>

Napomena: ovaj spektar odgovara sistemskim oblicima metronidazola. Kod lokalnih farmaceutskih oblika, koncentracije dobijene *in situ* su mnogo veće od koncentracija u plazmi. Postoje nedoumice vezane za kinetiku koncentracija *in situ*, jer lokalne fizičko hemijske karakteristike mogu uticati na aktivnost antibiotika i na stabilnost proizvoda *in situ*.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Poslije vaginalne primjene lijeka, lijek se slabo resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Poluživot u serumu iznosi 8 do 10 sati. Vezivanje za proteine plazme je nisko, manje od 20%. Lijek se brzo i u visokom stepenu distribuira u sljedeća tkiva: pluća, bubrezi, jetra, žuč, likvor, koža, pljuvačka, vaginalni sekret.

Metronidazol prolazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Lijek se metaboliše uglavnom preko jetre: stvaraju se dva oksidisana nekonjugovana aktivna metabolita (aktivnost 5-30%). Izlučivanje je uglavnom preko urina: metronidazol i oksidovani metaboliti izlučeni urinom predstavljaju oko 35-65% resorbovane doze.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

S obzirom na pozitivne rezultate dobijene nakon testova mutagenosti, uključujući i testove na eukariotskim ćelijama, i različite rezultate kancerogenih studija na glodarima nakon peroralne primjene, potrebno je ograničiti trajanje terapije na 10 dana, ne više od 2 do 3 puta godišnje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Sorbitan stearat 60;
čvrsta mast H-15.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

2 stripa po 5 vagitorija.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrebjeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):

GALENKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Bionika Pharmaceuticals D.O.O. Skupi br. 57, 1000 Skoplje, Republika Sjeverna Makedonija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-7246/21 od 28.11.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
12.07.2024.