

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

ORVAGIL<sup>®</sup>, 500 mg, vagitorije

INN: metronidazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 vagitorija sadrži:  
metronidazola 500 mg

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija.  
Vagitorije konusnog oblika skoro bele do žućkastobele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lokalno lečenje vaginitisa prouzrokovanog trihomonasom i nespecifičnog vaginitisa (bakterijska vaginoza).  
Potrebno je voditi računa o zvaničnim preporukama u vezi sa odgovarajućom upotrebom antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lek se primenjuje samo kod odraslih osoba.

- Vaginitis prouzrokovan trihomonasom:  
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 lečenje i seksualnog partnera, bez obzira da li pokazuje kliničke znake oboljenja.  
Lečenje metronidazolom ne treba da traje duže od 10 dana i ne treba ga ponavljati više od 2 – 3 puta godišnje.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na metronidazol, druge derivate nitroimidazola ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Reakcije preosetljivosti/koža i adneksi

Može doći do pojave alergijskih reakcija, uključujući i anafilaktički šok, koje mogu biti i životno ugrožavajuće (videti odeljak 4.8). U tom slučaju, obustaviti primenu metronidazola i uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Na početku lečenja može doći do pojave generalizovanog eritema sa pustulama, praćeno povišenom telesnom temperaturom, što može ukazivati na akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (videti odeljak 4.8). Ovo zahteva prekid terapije metronidazolom i zabranu dalje primene leka, samog ili u kombinaciji.

Prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija, uključujući *Stevens Johnson-ov* sindrom, *Lyell* sindrom i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), povezanih sa primenom metronidazola. Potrebno je obavestiti pacijente o simptomima i znacima ovih reakcija i pažljivo pratiti sve promene na koži. Pojava simptoma i znakova *Stevens Johnson-ovog* sindroma, *Lyell* sindroma (npr. progresivna erupcija na koži često praćena pojavom buloznih promena i lezijama mukoze) ili AGEP (generalizovani eritem, febrilnost i pustule) uslovljava prekid terapije i predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za svaku buduću primenu metronidazola, samog ili u kombinaciji (videti odeljak 4.8).

#### Centralni nervni sistem

U slučaju pojave simptoma i znakova koji bi ukazivali na encefalopatiju ili cerebelarni sindrom (npr. ataksija, dizartrija, poremećaj hoda, nistagmus, tremor, vrtoglavica, konfuzija, konvulzije, periferna senzorna neuropatija, glavobolja (videti odeljak 4.8)), neophodno je prekinuti primenu metronidazola i odmah uvesti odgovarajuću terapiju.

Tokom postmarketinškog praćenja leka prijavljeni su slučajevi encefalopatije povezani sa primenom metronidazola. Takođe su zabeleženi i slučajevi promena na magnetnoj rezonanci (MR) udruženi sa encefalopatijom (videti odeljak 4.8). Opažene lezije obično su bile lokalizovane u cerebelumu (posebno *nucleus dentatus-u*) i korpus kalozumu. Većinom su slučajevi encefalopatije i MR promena bili reverzibilni po prestanku lečenja. 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 primenom metronidazola, ne preporučuje se ponovna primena leka, ili je neophodna procena 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 primene leka kao i kod pacijenata sa teškim, hroničnim ili progresivnim oboljenjem perifernog nervnog sistema.

#### Psihijatrijski poremećaji

Na početku lečenja mogu se javiti psihotične reakcije, sa ponašanjem rizičnim po pacijenta, posebno u slučaju ranijeg postojanja psihijatrijskih oboljenja (videti odeljak 4.8). Neophodno je prekinuti primenu leka, obavestiti lekara i preduzeti odgovarajuće terapijske mere.

#### Hematološki poremećaji

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

U slučaju leukopenije, nastavak lečenja zavisi od težine infekcije.

#### Interakcije sa lekovima

Ne preporučuje se istovremena primena metronidazola sa alkoholom (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena metronidazola sa busulfanom (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena metronidazola sa disulfiramom (videti odeljak 4.5).

Metronidazol može uticati na rezultate parakliničkih ispitivanja i laboratorijskih testova.

Metronidazol može da imobilizuje treponeme i da lažno pozitivan *Nelson-ov* test.

Metronidazol može uticati na vrednosti određenih parametara laboratorijskih testova krvi (ALT, AST, LDH, triglicerida, glukoze), što može dati lažno negativne ili izuzetno niske rezultate. Ove analitičke metode se zasnivaju na smanjenju apsorpcije ultravioletnog zračenja, do koje dolazi kada se hidrogenizovani nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) oksiduje u nikotinamid adenin dinukleotid (NAD). Ova interakcija je posledica sličnosti apsorpcionih pikova NADH (340nm) i metronidazola (322nm) kada je pH 7.

#### Ostalo:

Lečenje metronidazolom ne treba da traje duže od 10 dana i ne treba ga ponavljati češće od 2 – 3 puta godišnje.

Ne preporučuje se primena 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.

Pacijenati sa Cockayne sindromom

Pri primeni sistemskog metronidazola prijavljeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutne insuficijencije jetre, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom sa brzim razvojem simptoma, nakon uvođenja leka kod pacijenata sa *Cockayne* sindromom. Kod ovih pacijenata lek se sme koristiti tek nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i samo ukoliko nije moguća terapija drugim lekovima.

Testovi funkcije jetre moraju se sprovoditi pre, za vreme i nakon prestanka terapije sve do povratka na normalnu funkciju, tj. na početne vrednosti. Ukoliko tokom lečenja dođe do izraženog pogoršanja vrednosti ovih testova, neophodno je prekinuti primenu leka.

Pacijente sa *Cockayne* sindromom potrebno je savetovati da odmah prijave svaki simptom koji bi mogao ukazati na oštećenje funkcije jetre i da u tom slučaju prekinu primenu leka.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Disulfiramska reakcija

Brojni lekovi 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 lekova)

Antabusna reakcija (osećaj topline, crvenilo, povraćanje, tahikardija). Potrebno je izbegavati alkoholna pića i lekove koje sadrže alkohol. Neophodno je uzeti u obzir i poluvreme eliminacije leka, pre ponovne upotrebe alkohola ili lekova koji sadrže alkohol.

- Busulfan

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

- Disulfiram

Rizik od akutne psihoze i konfuzije, reverzibilan po prestanku istovremene primene ovih lekova .

- Lekovi koji uzrokuju produženje QT intervala

Prijavljeno je produženje QT intervala posebno pri istovremenoj primeni metronidazola sa lekovima koji mogu da produže QT interval.

##### Kombinacije koje zahtevaju mere opreza

- Oralni antikoagulansi

Pojačanje dejstva oralnih antikoagulanasa i povećan rizik od krvarenja, zbog smanjenja njihovog metabolizma u jetri. Neophodna je češća kontrola vrednosti INR. Ponekad je neophodno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa tokom terapije metronidazolom i 8 dana nakon prestanka primene leka.

- Antikonvulzivni lekovi koji indukuju enzime jetre (karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbital, 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 koncentracije 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 vrednosti INR

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

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

Trudnoća

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

U kliničkoj praksi, analiza većeg broja slučajeva izloženosti leku tokom 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 tokom trudnoće ukoliko to lekar smatra neophodnim.

Dojenje

Metronidazol prelazi u majčino mleko. Izbegavati primenu ovog leka u periodu dojenja.

Plodnost

Nije primenljivo

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija

Kardiovaskularni poremećaji

- nepoznata učestalost: prijavljeni su slučajevi produženja QT intervala, posebno pri istovremenoj primeni metronidazola sa lekovima koji mogu da produže QT interval.

Psihijatrijski poremećaji

- halucinacije
- psihotične reakcije sa paranojom i/ili delirijumom u pojedinačnim slučajevima udruženo sa pojavom suicidalnih ideja ili suicidalnim ponašanjem (videti odeljak 4.4)
- depresivno raspoloženje

Poremećaji nervnog sistema

- periferna senzitivna neuropatija
- glavobolja
- vrtoglavica
- konfuzija
- konvulzije
- encefalopatija, ponekad udružena sa promenama na magnetnoj rezonanci, obično reverzibilna po prestanku lečenja. U izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi (videti odeljak 4.4)
- subakutni cerebelarni sindrom (ataksija, dizartrija, poremećaj hoda, nistagmus, tremor) (videti odeljak 4.4)
- aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)

Poremećaji oka

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

Gastrointestinalni poremećaji

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

#### Hepatobilijarni poremećaji

- povišene koncentracije enzima jetre (ALT, AST, alkalna fosfataza), veoma retko se javlja hepatocelularno oštećenje (ponekad žutica), holestatski i kombinovani hepatitis. Prijavljeni su veoma retki slučajevi insuficijencije jetre u kojima bi mogla biti potrebna transplantacija.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- naleti crvenila, pruritus, kožne erupcije ponekad praćene visokom telesnom temperaturom
- urtikarija, *Quince*-ov edem, anafilaktički šok (videti odeljak 4.4)
- u retkim slučajevima akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4)
- *Lyell* sindrom
- *Stevens-Johnson*-ov sindrom
- fiksna erupcija na koži izazvana lekom

#### Ostalo

- pojava crvenkasto-braon prebojenosti urina zbog prisustva hidrosolubilnih pigmentata (metabolita leka)

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Pokušaji suicida i slučajna predoziranja su zabeležena kod primene pojedinačne oralne 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 primenjuje se simptomatsko lečenje.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** ginekološki antiinfektivni i antiseptici, derivati imidazola

**ATC šifra:** G01AF01

Metronidazol deluje 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 osetljivi sojevi od umereno osetljivih, a ovi poslednji od rezistentnih:  $S \leq 4 \text{ mg/L}$  i  $R > 4 \text{ mg/L}$

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 usmerili na verovatnoću osetljivosti jednog bakterijskog soja na taj antibiotik.

Promenljivost prevalencije osetljivosti pojedinačnih bakterijskih vrsta utvrđenih u Francuskoj i prikazanih u sledećoj tabeli:

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

Napomena: Ovaj spektar odgovara spektru pri sistemsnoj primeni metronidazola. Kod farmaceutskih oblika koji deluju lokalno, 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 leka *in situ*.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Posle vaginalne primene lek se slabo resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Poluvreme eliminacije iz seruma iznosi 8 do 10 sati. Vezivanje za proteine plazme je manje od 20%. Lek se brzo i u visokom stepenu distribuira u pluća, bubrezi, jetra, žuč, likvor, koža, pljuvačka, vaginalni sekret.

Metronidazol prolazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčino mleko. Lek 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Sorbitanstearat 60;  
čvrsta mast H-15.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je strip od aluminijumske folije sa polietilenskim slojem sa unutrašnje strane. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 stripa sa po 5 vagitorija (ukupno 10 vagitorija) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b.  
Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01698-22-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 25.06.1996.  
Datum poslednje obnove dozvole: 17.05.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj 2023.