REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zifex complex ovule

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un ovul conţine metronidazol 500 mg, nistatină 100000 UI, sulfat de neomicină 65000 UI şi acetat de hidrocortizon 15 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ovul
Ovule de culoare alb-gălbui până la galben , de formă ovoidă, cu suprafaţa netedă onctuoasă şi aspect omogen în secţiune.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul local al vaginitelor bacteriene, trichomoniazice şi micotice cauzate de germeni sensibili.

Tratamentul local al vaginitelor nespecifice cu germeni sensibili.

Medicamentul este destinat exclusiv pacientelor adulte.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Doza recomandată este de 1 ovul Zifex complex, o dată pe zi.
Durata tratamentului: 7 -10 zile.

Mod de administrare:
Zifex complex este un medicament indicat pacientelor adulte.
Medicamentul se introduce intravaginal profund, preferabil seara la culcare.

În timpul administrării de Zifex complex se recomandă:
- tratamentul concomitent al partenerului cu medicamente specifice, chiar dacă acesta este asimptomatic sau prezintă cultură negativă pentru *Trichomonas vaginalis*;
- măsuri suplimentare de igienă intimă a ambilor parteneri;
- folosirea lenjeriei de bumbac, evitarea duşurilor vaginale;
- evitarea contactului sexual, deoarece infecţia s-ar putea transmite partenerului, iar eficacitatea şi siguranţa utilizării produselor contraceptive din latex (cum sunt prezervative, diafragme) poate fi redusă (vezi pct. 4.4.)

Zifex complex nu se administrează în timpul ciclului menstrual; se recomandă finalizarea tratamentului înaintea de începerea unui nou ciclu menstrual.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la metronidazol, nistatină, sulfat de neomicină şi acetat de hidrocortizon sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Atenționări în legătură cu metronidazolul
Tratamentul cu metronidazol nu trebuie prescris pe o perioadă mai lungă de 10 zile și nu trebuie să se repete mai mult de 2-3 ori pe an.
În cazul tratamentului prelungit trebuie urmărită apariţia reacţiilor adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (parestezii, ataxie, vertij, convulsii). Deşi nu s-au raportat astfel de reacţii în cazul acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariţiei manifestărilor de tip ataxie, vertij sau confuzie.

Deşi absorbţia sistemică a metronidazolului din medicament este redusă, pentru a preveni eventualitatea apariţiei reacţiilor de tip disulfiram, pacientele trebuie avertizate să nu consume alcool etilic sau medicamente care conţin alcool etilic în timpul tratamentului şi timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului. (vezi pct 4.5).

Precauții de utilizare

Precauții de utilizare în legătură cu metronidazolul

În cazul existenţei unor antecedente de tulburări hematologice şi/sau tratament prelungit, se recomandă efectuarea periodică de teste sanguine, în special controlul hemoleucogramei. Deşi nu s-au raportat astfel de reacţii în cazul acestui medicament, orice eventuală scădere a numărului de hematii, leucocite sau/şi trombocite impune oprirea tratamentului.

Nu se recomandă administrarea a mai mult de 2-3 cure de tratament pe an.

În timpul tratamentului este contraindicată utilizarea prezervativelor datorită riscului de rupere a acestora.
Nu se recomandă administrarea concomitent cu spermicide (orice tratament local vaginal poate inactiva spermicidele).
Deoarece infecţia cu *Trichomonas vaginalis* este frecvent asociată cu infecţia cu gonococ, se recomandă evaluarea infecţiei cu gonococ şi administrarea terapiei adecvate.
Perioada de tratament trebuie limitată datorită riscului de apariţie a germenilor rezistenţi.
Tratamentul cu medicamente care contin metronidazol poate determina o coloraţie mai închisă a urinii.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni determinate de metronidazol:
Disulfiram: au fost raportate reacţii psihotice la pacientele care au utilizat concomitent metronidazol şi disulfiram.
Nu se recomandă administrarea disulfiramului în timpul tratamentului cu Zifex complex ovule (asocierea disulfiramului cu metronidazolul poate duce la apariţia unor reacţii de tip psihotic – accese delirante, stări confuzionale).

Alcool: băuturile alcoolice şi medicamentele care conțin alcool nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu Zifex complex și cel puțin două zile după întreruperea tratamentului, datorită posibilității de apariție a reacțiilor de tip disulfiram-like: senzație de căldură, eritem facial, vărsături, tahicardie.

Anticoagulante orale (de tipul warfarinei): metronidazolul inhibă metabolizarea acestora la nivel hepatic, ducând la creşterea concentraţiilor plasmatice şi a efectului şi implicit a riscului de apariţie a hemoragiilor; se recomandă măsurarea mai frecventă a timpului de protrombină şi INR şi eventual ajustarea dozei de anticoagulant în timpul administrării de metronidazol şi/sau cloramfenicol şi 8 zile după întreruperea acesteia; nu există interacţiuni în cazul heparinei.

Ciclosporină:-metronidazolul poate determina creşterea concentraţiei plasmatice a ciclosporinei; se recomandă monitorizarea creatininemiei şi a concentraţiei plasmatice a ciclosporinei.

Săruri de litiu :metronidazolul poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale litiului; în timpul administrării de metronidazol se recomandă monitorizarea creatininemiei şi a concentraţiilor plasmatice ale litiului şi electroliţilor.

Fenitoină sau fenobarbital: în cazul asocierii cu barbiturice sau fenitoină eficacitatea metronidazolului scade. Fenobarbitalul creşte viteza de metabolizare a metronidazolului.
Ca urmare, timpul de înjumătăţire scade la aproximativ 3 ore.

5-fluorouracil: metronidazolul reduce clearance-ul de 5-fluorouracil, ceea ce determină creşterea toxicităţii 5-fluorouracil.

Interacţiuni cu examene paraclinice: metronidazolul poate imobiliza treponemele şi de aceea, poate determina o reacţie fals pozitivă la testul Nelson-Mayer.

Interacţiuni determinate de neomicină:
Acarboză: neomicina creşte efectul acarbozei.
Acenocumarol: neomicina creşte uneori efectul acenocumarolului.
Digoxină: neomicina poate scădea nivelul seric al digoxinei.
Metotrexat: neomicina poate scădea absorbţia de metotrexat.
Retinol: neomicina scade concentraţia serică de retinol.
Vitamina A: neomicina scade concentraţia serică de vitamina A.
Warfarină: neomicina creşte efectele warfarinei.

Interacţiuni determinate de nistatină:
Nu se cunosc.

Interacţiuni determinate de acetatul de hidrocortizonă:
Nu se cunosc.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare şi fetale, naşterii şi dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut.
Având în vedere prezenţa în compoziţia acestui medicament a unui aminoglicozid, neomicina, care are risc de ototoxicitate, şi eventualitatea unei absorbţii sistemice a acesteia, nu se recomandă administrarea la femeile gravide.

Alăptarea
Nu există date privind evaluarea cantitativă a eliminării substanţelor active din Zifex complex în laptele matern. În absenţa acestor date nu se recomandă administrarea acestui medicament pe perioada alăptării sau se recomandă întreruperea alăptării pe perioada tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

În cazul conducătorilor de vehicule şi a persoanelor care folosesc utillaje trebuie avută în vedere posibilitatea apariţiei vertijului.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţa este definită utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar:
-foarte rare: reacţii de hipersensibilitate.

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:
-foarte rare: înţepături, iritaţie locală mai ales în timpul primelor zile de tratament.
-mai puţin frecvente: eritem, prurit, senzaţie de arsură locală în timpul primelor zile ale tratamentului, dar şi în cazul tratamentului prelungit.

Ca pentru orice medicament cu acţiune locală, există posibilitatea absorbţiei limitate a substanţelor active din compoziţia acestuia.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Deoarece absorbţia sistemică după administrarea vaginală a acestui medicament este mică, este puţin probabil să apară supradozaj.
În caz de ingestie accidentală, simptomele determinate de supradozaj constau în vărsături, ataxie şi dezorientare uşoară.
Nu există antidot specific. În caz de supradozaj masiv, tratamentul este simptomatic şi de susţinere a funcţiilor vitale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecţioase şi antiseptice ginecologice, Antiinfecţioase/antiseptice în combinaţie cu corticosteroizi, Antibiotice şi corticosteroizi, codul ATC: G01BA.

Spectru de activitate antimicrobian

Metronidazol

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză, derivat de 5-nitroimidazol.
Pătrunde în celule prin difuziune, apoi este activat printr-un proces de reducere enzimatică propriu microorganismelor anaerobe.
Se formează compuşi intermediari reactivi labili, care acţionează prin afectarea structurii ADN-ului, proteinelor şi membranelor.
Rezistenţa la metronidazol apare prin multiple mecanisme: diminuarea captării metronidazolului, diminuarea activării metronidazolului sau modificarea ţintei, supraexpresia pompelor de eflux.
Metronidazolul are acţiune bactericidă/trichomonacidă/amoebicidă.

In vitro omoară în decurs de 24 ore *E. histolytica*, la concentraţii de 1-2 µg/ml şi *T. vaginalis* la concentraţii de 2,5 µg/ml. *In vivo* este foarte eficace asupra trofozoiţilor mobili, mai puţin asupra chisturilor amoebiene.

Nistatina este un antibiotic polienic activ mai ales faţă de levurile aparţinând genului *Candida*. Acţiunea este datorată legării de sterolii membranei celulare, cu permeabilizarea acesteia. Nistatina are acţiune fungistatică sau fungicidă (în funcţie de concentraţie). Rezistenţa la nistatină este rară şi apare prin alterarea biosintezei ergosterolului membranar cu reducerea afinităţii nistatinei pentru sterolii membranari. *In vitro*, concentraţia minimă inhibitorie în cazul *Candida albicans* şi al altor fungi/levuri sensibili se situează în intervalul 1,56 – 6,25 µg/ml.

Nistatina are un spectru de acţiune relativ îngust, incluzând levuri şi fungi implicaţi în micoze superficiale: *Candida albicans* şi alte specii de *Candida spp*., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum audouini*, *Epidermophyton spp*., *Tricophyton spp*..
Unele tulpini de *Candida glabrata* sunt relativ rezistente la nistatină.

Sulfatul de neomicină este un antibiotic aminoglicozidic cu spectru larg, eficace faţă de germeni Gram-pozitiv şi Gram-negativ, cel mai frecvent întâlniţi în infecţiile cutanate. Sulfatul de neomicină este obţinut din tulpini selecţionate de *Streptomyces fradiae.* Rezistenţa la neomicină apare prin mecanisme diferite, incluzând: modificarea subunităţii ribozomale, interferenţa căii de transport intracelular a nistatinei, inactivarea enzimelor de adenilare, acetilare şi fosforilare. Informaţii genetice despre producţia de enzime inhibitorii pot exista în cromozomii bacterieni sau plasmide.

Acetatul de hidrocortizonă este un glucocorticoid derivat de la cortizon, acţiunea sa fiind mediată de receptorii pentru glucocorticoizi.
Glucocorticoizii acţionează la nivelul unor receptori specifici care fac parte din categoria receptorilor nucleari. Receptorii au o porţiune specifică conferită de 3 domenii funcţionale: domeniul de legare a moleculelor de glucocorticoizi, domeniul prin care receptorul activat se leagă de ADN şi domeniul de reglare a transcripţiei genice.
Complexul glucocorticoid-receptor intră în nucleu şi se fixează de ADN la nivelul unui situs specific denumit element care răspunde la glucocorticoid – GRE ("glucocorticoid responsive element").
Acetatul de hidrocortizonă are acţiune antiinflamatoare şi de retenţie hidrosalină, împiedică procesul exudativ, micşorează infiltraţia celulară, reduce dilataţia capilară şi inhibă proliferarea.

Specii sensibile:
-aerobi Gram-pozitiv: *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* meticilino-sensibil;
-aerobi Gram-negativ: *Acinetobacter,* in special *Acinetobacter baumannii* (50-75%), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20-25%)*, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli* (15-25%), *Haemophilus influenzae* (25-35%)*, Klebsiella* (10-15%), *Morganella morganii* (10-20%), *Proteus mirabilis* (20-50%), *Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Salmonella, Serratia, Shigella, Yersinia.*
Specii moderat sensibile (in vitro de sensibilitate intermediară):
-aerobi Gram-negativ: *Pasteurella, Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium sp., Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia;*
-aerobi Gram-pozitiv: enterococi, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* meticilino-rezistent, *Streptococcus;*
-bacterii strict anaerobe;
-altele: *Chlamydia sp, Mycoplasma sp., Rickettsia sp.*

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Absorbţia sistemică după administrarea pe cale vaginală a 500 mg metronidazol conţinut în ovule a fost de 25% conform unui studiu farmacocinetic. Valoarea medie a C_{max} a fost de 2124 ng/ml, iar a T_{max} de 16 ore. Rezultatele altor studii au evidenţiat că după administrarea pe cale vaginală a unei doze de 500 mg metronidazol valoarea C_{max} a fost de 1900 ng/ml iar T_{max} a fost de 7,7 ore. Biodisponibilitatea relativă, în comparaţie cu administrarea pe cale orală, a fost în acest caz de 25%.

Nistatina administrată intravaginal este eficace numai local, deoarece absorbţia nistatinei în circulaţia sistemică după aplicarea pe mucoase este neglijabilă.

Nu sunt disponibile date privind absorbția neomicinei.
Absorbţia sistemică după administrarea pe cale vaginală a 15 mg acetat de hidrocortizon este practic nulă.

Distribuţie

Metronidazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 5-20 %. După administrarea pe cale orală, volumul aparent de distribuţie este semnificativ, de aproximativ 40 l (corespunzător la 0,65 l/kg). Distribuţia este rapidă, atingându-se concentraţii similare cu cele plasmatice în plămâni, rinichi, ficat, tegument, bilă, lichid cefalorahidian, creier, salivă, lichid seminal, secreţii vaginale, abcese.
Metronidazolul traversează bariera feto-placentară şi se excretă în laptele uman.

Metabolizare
Metronidazolul este metabolizat predominant hepatic, prin oxidare, rezultând doi compuşi principali:
- metabolitul „alcool”,metabolit principal, având o activitate bactericidă asupra microorganismelor anaerobe de aproximativ 30 % din cea a metronidazolului şi timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de aproximativ 11 ore;
- metabolitul „acid”, în cantitate mică, având o activitate bactericidă de aproximativ 5 % din cea a metronidazolului. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 8 până la10 ore.

Eliminare
Metronidazolul este eliminat în mică măsură prin fecale. Eliminarea este predominant urinară, metronidazolul şi metaboliţii oxidaţi excretaţi prin urină reprezintă aproximativ 35-65% din doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranţă

S-a dovedit că metronidazolul are efect carcinogen la şoarece şi şobolan. Studiile similare efectuate la hamster au avut rezultate negative, iar studii epidemiologice ample efectuate la om, nu au evidenţiat un risc carcinogen crescut pentru om.
Metronidazolul s-a dovedit a avea efecte mutagene la bacterii, *in vitro*. În studii efectuate *in vitro*, pe celule de mamifer sau *in vivo*, la rozătoare şi om, dovezile unui efect mutagen al metronidazolului au fost insuficiente.

Acetatul de hidrocortizonă s-a dovedit a fi teratogen la hamster şi şobolan.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Gliceride de semisinteză

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 1 folie termosudată din PVC/PE a 7 ovule.
Cutie cu 1 folie termosudată din PVC a 7 ovule.
Cutie cu 2 folii termosudate din PVC/PE a câte 7 ovule.
Cutie cu 2 folii termosudate din PVC a câte 7 ovule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr.1,
707410 Iaşi
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9599/2017/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro .