

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zidoval 7,5 mg/g gel vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metronidazolo 0,75 % p/p, 7,5 mg/g

Eccipienti con effetti noti:

Metil paraidrossibenzoato (E218) 0,8 mg/g

Propil paraidrossibenzoato (E216) 0,2 mg/g

Glicole propilenico (E1520) 30,0 mg/g.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel vaginale

Gel incolore o lievemente paglierino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zidoval gel vaginale è indicato per il trattamento della vaginosi batterica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Somministrazione per via vaginale.

Adulti

Un'applicazione di Zidoval gel vaginale (5 g) in vagina una volta al giorno, prima di andare a letto, per 5 giorni consecutivi.

Pazienti anziane

La vaginosi batterica non è frequente nelle pazienti anziane e di conseguenza non è stata fatta una valutazione clinica nelle pazienti appartenenti a questa fascia di età.

Popolazione pediatrica

Nelle bambine e nelle adolescenti sotto i 18 anni di età l'uso del prodotto non è raccomandato in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Forare l'estremità sigillata del tubo e avvitare bene l'estremità aperta dell'applicatore. Premere il tubo riempiendo l'applicatore con il gel. Rimuovere l'applicatore dal tubo e inserirlo delicatamente in vagina fino a che entra con facilità. Spingere lo stantuffo per rilasciare il gel. Gettare via l'applicatore secondo le istruzioni fornite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri nitroimidazoli o paraben.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'impiego durante il periodo mestruale non è consigliato.

Durante la terapia con Zidoval gel vaginale una candidosi nota o precedentemente non diagnosticata può manifestare un'accentuazione dei sintomi e richiedere una terapia con un agente specifico.

Se si verifica un'irritazione, alla paziente deve essere consigliato di usare il metronidazolo meno frequentemente o di interrompere il trattamento temporaneamente e di consultare un medico se necessario.

Il metronidazolo è un nitroimidazolo e deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di discrasie ematiche.

Come per tutte le infezioni vaginali, sono da evitare i rapporti sessuali durante l'infezione e durante il trattamento con Zidoval gel vaginale.

L'uso non necessario e prolungato di questo medicinale deve essere evitato. L'evidenza suggerisce che il metronidazolo sia carcinogenico in alcune specie animali. Ad oggi, non ci sono prove di un effetto carcinogenico nell'uomo (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Zidoval contiene metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (possono essere ritardate).

Zidoval contiene anche glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metronidazolo orale presenta una reazione simile a quella del disulfiram quando associato all'alcool. Durante l'uso concomitante di metronidazolo e disulfiram si sono manifestate reazioni psicotiche acute e stati di confusione. La possibilità di simili reazioni, alle basse concentrazioni sieriche raggiunte con l'impiego di Zidoval gel vaginale, è improbabile, ma non può essere esclusa.

È stato dimostrato che il metronidazolo orale aumenta le concentrazioni plasmatiche di warfarin e altri anticoagulanti cumarinici determinando un prolungamento del tempo di protrombina. L'effetto del metronidazolo topico sul tempo di protrombina non è noto. È stato anche dimostrato che aumenta le concentrazioni di litio, ciclosporina e 5-fluorouracile. Date le basse concentrazioni plasmatiche raggiunte dopo somministrazione per via vaginale, simili effetti non sono attesi, ma non possono essere completamente esclusi.

Il metronidazolo può interferire con la determinazione di alcuni valori ematochimici, quali aspartato aminotransferasi (AST, SGOT), alanina aminotransferasi (ALT, SGPT), lattico deidrogenasi (LDH), trigliceridi e glucosio esochinasi. Si possono osservare valori prossimi allo zero.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati inerenti il trattamento di un grande numero di pazienti (diverse centinaia) durante la gravidanza hanno dimostrato l'assenza di effetti collaterali del metronidazolo a carico del feto e del neonato; tut-

tavia non sono stati effettuati studi specifici con Zidoval gel vaginale sulle donne in gravidanza. Pertanto, occorre cautela nella prescrizione a donne gravide.

Allattamento al seno

Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche di Zidoval gel vaginale e quelle di metronidazolo orale è di circa 0,02. Il metronidazolo è escreto nel latte materno a concentrazioni simili a quelle del plasma ed il rapporto delle concentrazioni plasmatiche del metronidazolo nel bambino allattato rispetto alla madre è di circa 0,15. Occorre cautela nel prescrivere Zidoval gel vaginale a donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zidoval non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati da farmaco sono elencati di seguito per organo/sistema, classe e frequenza secondo le seguenti definizioni:

- molto comune ($\geq 1/10$),
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In studi clinici controllati che hanno coinvolto 759 pazienti le più comuni ADR riportate sono state di natura urogenitale (26%) e gastrointestinale (14%).

Infezioni ed infestazioni	
Comuni	Candidosi vaginale.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comuni	Diminuzione dell'appetito.
Disturbi Psichiatrici	
Non comuni	Depressione, disturbi del sonno.
Patologie del Sistema Nervoso	
Comuni	Cefalea, vertigini.
Non comuni	Parestesia, ipoestesia, disgeusia (sapore metallico).
Patologie gastrointestinali	
Comuni	Disturbi gastrointestinali/crampi addominali, vomito, alterazione del senso del gusto e della sensibilità della lingua.
Non comuni	Nausea, Diarrea, stipsi, meteorismo/aerofagia, secchezza delle fauci.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comuni	Secchezza della pelle, eritema, prurito, fastidio cutaneo (bruciore, dolore della pelle / dolore pungente della pelle), irritazione della pelle

Non nota	Orticaria
Patologie del sistema muscolo scheletrico del tessuto connettivo	
Non comuni	Crampi.
Patologie renali e urinarie	
Non comuni	Decolorazione delle urine, sintomatologia da infezione a carico delle vie urinarie.
Patologie del sistema riproduttivo e mammario	
Comuni	Prurito/irritazione/bruciore/ perdita di sensibilità vaginale, disturbi pelvici, perdite vaginali.
Non comuni	Edema vulvare, disturbi/irregolarità mestruali, perdite/sanguinamenti vaginali.
Patologie generali e relative alla sede di somministrazione	
Non comuni	Affaticamento, irritabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono riportati casi di sovradosaggio nell'uomo con Zidoval gel vaginale e non esiste alcun trattamento specifico. Il metronidazolo viene prontamente rimosso dal plasma con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi e antisettici ginecologici

Codice ATC: G01AF01

Il metronidazolo è un agente antibatterico di sintesi che possiede anche attività amebicida. Zidoval gel vaginale ha dimostrato *in vivo* di essere attivo contro i patogeni vaginali *Gardnerella vaginalis* e *bacteroides*.

Aumenti significativi dei lattobacilli sono stati osservati nelle pazienti affette da vaginosi batterica dopo terapia con Zidoval.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di biodisponibilità, dopo somministrazione di una singola dose, di 5 grammi di Zidoval gel vaginale in 12 soggetti sani, hanno dimostrato una C_{max} media di 237 nanogrammi/ml pari a circa il 2% della concentrazione massima plasmatica media di una compressa da 500 mg assunta per via orale

(C_{max} media = 12,785 ng/ml). Nelle normali condizioni d'uso, la formulazione determina quindi minime concentrazioni plasmatiche di metronidazolo.

Il metronidazolo ha un ampio volume apparente di distribuzione ed è in grado di passare attraverso la barriera emato-encefalica e la barriera cefalorachidiana raggiungendo concentrazioni simili a quelle plasmatiche.

Il metronidazolo viene metabolizzato nel fegato mediante l'ossidazione della catena laterale con formazione di glucuronide; gran parte della dose assorbita viene escreta sotto forma di metaboliti. Sia il farmaco immodificato che i metaboliti vengono escreti principalmente nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A dosi elevate il metronidazolo ha evidenziato un effetto mutageno sui batteri, ma non sulle cellule dei mammiferi in vitro o in vivo. E' stato dimostrato un potenziale carcinogenico nel topo e nel ratto, ma non nel criceto. Negli studi epidemiologici non è stato evidenziato un aumento del rischio di insorgenza di tumori a seguito dell'esposizione al metronidazolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomero (Carbopol) 974P, disodio edetato, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, glicole propilenico, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio ricoperto da resina epossifenolica, con tappo a vite in polietilene contenente 40 g di prodotto. La confezione contiene 5 applicatori vaginali monouso, in grado di rilasciare 5 grammi di gel ciascuno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Exeltis Italia S.r.l.

Via Lombardia, 2/A

20068 Peschiera Borromeo (MI)

Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC 034942019

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Ottobre 2000/Febbraio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco