

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Blasgina óvulos vaginales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada óvulo contiene:

Extracto de Centella Asiática.....	15 mg
como extracto seco purificado de Centella asiatica (L.) Urban,	
herba (partes aéreas de centella asiática) (21,3:1), correspondientes	
a:	
5,4-6 mg de asiaticósido	
6,5-9 mg de geninas	
Primer disolvente extractivo: etanol 70%	
Nitrato de miconazol	100 mg
Metronidazol.....	300 mg
Sulfato de Polimixina B.....	35 000 UI
Sulfato de Neomicina.....	36 844 UI

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Óvulos de color blanco céreo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Blasgina óvulos está indicado en adultos en el tratamiento local de las vaginitis mixtas donde coexista infección por bacterias sensibles y *Candida albicans* con lesión de la pared vaginal.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Administrar 1 óvulo diario al iniciar el tratamiento durante 10 días. En aquellas mujeres cuyos síntomas persistan al finalizar el tratamiento o en caso de recurrencia a los dos meses del primer episodio, se recomienda que el paciente acuda a su médico para evaluar posibles patologías subyacentes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Blasgina óvulos en menores de 18 años y por tanto no se recomienda su uso en esta población.

Forma de administración

Vía vaginal.

No ingerir

Introducir por la noche en el fondo de la vagina un óvulo durante 10 días.

Tanto si la pareja presenta o no signos clínicos de infección, es necesario que sea también tratado, incluso en ausencia de respuesta positiva de las pruebas de laboratorio.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No emplear con sistemas vaginales como el anillo vaginal o tampones.

No emplear con productos que contengan espermicidas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se sabe que el miconazol administrado por vía sistémica inhibe el CYP3A4/2C9, lo que puede dar lugar a una prolongación de los efectos de la warfarina u otros antagonistas de la vitamina K.

Aunque la absorción sistémica es limitada con las formulaciones tópicas, el uso concomitante de Blasgina óvulos y warfarina u otros antagonistas de la vitamina K se debe hacer con precaución y el efecto anticoagulante se debe monitorizar y ajustar cuidadosamente. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de hemorragia y recomendar que, si se producen, interrumpan inmediatamente el tratamiento con miconazol y consulten a un médico (ver sección 4.5).

La aplicación de Blasgina óvulos puede dificultar la fecundación si se utiliza antes del coito.

Blasgina debe administrarse con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Si resulta necesario administrar el preparado más días de los inicialmente establecidos, se recomienda realizar determinaciones hematológicas de forma regular, especialmente recuentos leucocitarios. Además estos pacientes serán vigilados estrechamente por el riesgo de reacciones adversas como neuropatía central o periférica (parestesia, ataxia, mareos, vértigos, convulsiones/espasmos) (ver sección 4.8).

Evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol debido al efecto Antabus.

Debe advertirse que el metronidazol puede oscurecer el color de la orina (debido a la presencia de un metabolito del metronidazol).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades, agudas o crónicas graves, del sistema nervioso central ó periférico, debido al posible riesgo de empeoramiento neurológico.

El uso simultáneo de óvulos de metronidazol con preservativos o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

No se recomienda iniciar el tratamiento durante la menstruación. El tratamiento debe haber finalizado antes del inicio de la menstruación. Si la infección aparece durante la menstruación, esperar a que termine la misma para comenzar el tratamiento.

Se recomienda evitar las relaciones sexuales vaginales en caso de infección vaginal y mientras se utiliza este medicamento.

Si se produce alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspenderse el tratamiento y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que el miconazol administrado por vía sistémica inhibe el CYP3A4/CYP2C9. Debido a la limitada disponibilidad sistémica tras la aplicación tópica, las interacciones clínicamente relevantes son raras. Sin embargo, en pacientes que toman warfarina u otros antagonistas de la vitamina K, se debe actuar con precaución y monitorizar el efecto anticoagulante.

Los efectos de algunos medicamentos (por ejemplo, los hipoglucemiantes orales y fenitoína), incluidos los efectos adversos, pueden verse incrementados con la administración concomitante con miconazol, y por lo tanto, se debe tener precaución.

De modo general, Blasgina óvulos no debe utilizarse en lavados vaginales con sustancias alcalinas.

- Disulfiram: Se han notificado reacciones adversas psicóticas en pacientes que han utilizado metronidazol y disulfiram.
- Alcohol: Las bebidas y medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento con metronidazol al menos hasta un día después del mismo por la posibilidad de una reacción disulfirámica (efecto Antabus). Esta reacción se caracteriza por enrojecimiento, vómitos, taquicardias.
- Litio: El metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de litio. Se debe vigilar los niveles de litio, creatinina y electrolitos si el paciente que recibe metronidazol está en tratamiento simultáneo con litio.
- Ciclosporina: Hay riesgo de una elevación de los niveles plasmáticos de ciclosporina. Si es necesaria la administración de ambos preparados debe vigilarse estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina y creatinina.
- Fenitoína o fenobarbital: Se incrementa la eliminación de metronidazol por lo que disminuye los niveles plasmáticos.
- 5-Fluorouracilo: Hay un incremento de la toxicidad del 5-fluorouracilo como resultado de la reducción de su aclaramiento.
- Busulfán: El metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de busulfan, lo cual puede conducir a toxicidad severa por busulfán.
- Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Se ha notificado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando metronidazol se administra con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT.
- Interferencias con pruebas de laboratorio: El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones analíticas en sangre (aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], lactato deshidrogenasa [LDH], triglicéridos, glucosa), lo que puede dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo. Estas determinaciones analíticas se basan en una disminución de la absorbancia ultravioleta, hecho que se produce cuando la nicotinamida adenina dinucleótido hidrógeno (NADH) se oxida a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorción de NADH (340 nm) y metronidazol (322 nm) a pH 7.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El miconazol aplicado tópicamente se absorbe mínimamente en la circulación sistémica (ver sección 5.2). Los estudios realizados en animales con neomicina han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Dada la presencia de un aminoglucósido como la neomicina, que provoca un riesgo ototóxico, y la posibilidad de paso sistémico, no se recomienda el uso de este fármaco en mujeres embarazadas.

Como el metronidazol atraviesa la barrera placentaria y no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad de su uso en el embarazo, se debe valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización.

Lactancia

El miconazol aplicado tópicamente se absorbe mínimamente en la circulación sistémica (ver sección 5.2). Se desconoce si el miconazol o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

El metronidazol se excreta en la leche humana, por lo que debe evitarse la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Blasgina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Estudios en animales con metronidazol y con neomicina han revelado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes que en caso de aparición de alguno de los síntomas siguientes deben abstenerse de conducir o utilizar maquinaria: confusión, mareos, vértigo, alucinaciones, convulsiones/espasmos o trastornos oculares (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

A continuación se listan agrupadas por órganos y sistemas las reacciones adversas descritas en la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático²	
Agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	
Angioedema ² , shock anafiláctico ²	No conocida
Sensibilización ¹	No conocida
Trastornos psiquiátricos²	
Trastornos psicóticos incluyendo confusión, alucinaciones	No conocida
Comportamiento depresivo	No conocida
Trastornos del sistema nervioso²	
Neuropatía sensorial periférica	No conocida
Cefaleas, convulsiones, mareo	No conocida
Encefalopatía (ej. confusión) y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblores), que pueden resolverse con la discontinuación del tratamiento	Muy rara
Meningitis aséptica, vértigo	No conocida
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) - (<i>Reacción adversa aplicable sólo en formulaciones sistémicas</i>)	No conocida
Trastornos oculares²	
Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color	No conocida
Neuropatía óptica / neuritis	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto²	
Audición alterada/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial)	No conocida
Tinnitus	No conocida
Trastornos cardíacos	

Taquicardia	No conocida
Prolongación del intervalo QT, particularmente cuando metronidazol se administra con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT ²	No conocida
Trastornos vasculares	
Rubor	No conocida
Trastornos gastrointestinales²	
Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea	No conocida
Mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia	No conocida
Casos reversibles de pancreatitis	No conocida
Decoloración de la lengua/ lengua pilosa (p.ej. debido a una proliferación de hongos)	No conocida
Trastornos hepato biliares²	
Aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina)	No conocida
Hepatitis colestásica o mixta y daño hepatocelular, a veces con ictericia	Muy rara
Fallo hepático que requiere trasplante de hígado, en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos	No conocida
Hepatotoxicidad grave irreversible/insuficiencia hepática aguda, incluidos casos con desenlace mortal de aparición muy rápida tras el inicio del uso sistémico de metronidazol, en pacientes con síndrome de Cockayne (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Irritación local, escozor, eritema facial y del tronco	No conocida
Rash ² , prurito ² , sofocos ² , urticaria ²	No conocida
Erupciones pustulares ² , pustulosis exantemática generalizada aguda ²	No conocida
Erupción fija por medicamentos ²	No conocida
Síndrome de Stevens-Johnson ² , necrólisis epidérmica tóxica ²	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Escalofríos	No conocida
Fiebre ²	No conocida

¹ Para neomicina por vía tópica

² Para metronidazol

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se ha descrito ninguna sobredosis con el empleo correcto de estos óvulos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos derivados imidazólicos, código ATC G01AF20

Extracto de Centella asiática

El extracto de Centella asiática contiene una mezcla de terpenos: asiaticósido (40%), ácido asiático (30%) y ácido madecásico (30%). Sus dos acciones principales son, por un lado, incorporar y fijar los aminoácidos alanina y prolina, facilitando la formación de tejido de granulación y, por otro, estimular la biosíntesis de glicosaminoglicanos, favoreciendo así la correcta epitelización. Todo ello contribuye a la formación del colágeno, componente imprescindible en la cicatrización.

La acción de este extracto es, por tanto, promover, proteger y acelerar la cicatrización de heridas y tejidos lesionados.

Miconazol

Miconazol es un antifúngico derivado feniletíl imidazol. El mecanismo de acción principal del miconazol es la inhibición de la biosíntesis de ergosterol fúngico, inhibiendo a la enzima 14-alfa-lanosterol desmetilasa asociada al citocromo P-450 fúngico, que media la desmetilización del 14 alfa-lanosterol, produciéndose la acumulación de 14 alfa-metilesteroles en la membrana fúngica. La acumulación de 14 alfa-metilesteroles altera la composición de los componentes lipídicos de la membrana, causando necrosis celular fúngica.

Mecanismos de resistencia:

La resistencia de las especies de *Candida* a los antifúngicos azólicos puede ocurrir por múltiples mecanismos, incluidos cambios en la secuencia de aminoácidos y/o la regulación de la enzima objetivo o de las proteínas de bombas de expulsión. Puede producirse resistencia cruzada en cepas de *Candida* que muestran una disminución de la susceptibilidad a otros antifúngicos azólicos. Se conocen los siguientes organismos resistentes a miconazol: hongos (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*), bacterias Gram-negativo, *Trichomonas vaginalis*.

Sensibilidad de microorganismos a miconazol
Especies frecuentemente sensibles
<i>Candida spp. Sensibles a azoles (incluyendo Candida albicans)</i>
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<i>Cepas de Candida spp. Con sensibilidad reducida o resistencia adquirida a azoles*</i>
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Hongos filamentosos:</u> <i>Absidia spp.</i> <i>Mucor spp.</i> <i>Rhizopus spp.</i> <u>Bacterias Gram-negativas:</u> <i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>*Los mecanismos de resistencia descritos incluyen alteraciones de la enzima diana y/o sobreexpresión de bombas de eflujo.</i>

Metronidazol

El metronidazol es un antiinfeccioso del grupo de los nitroimidazoles. El mecanismo de acción antimicrobiana del metronidazol depende de la reducción de su grupo nitro por la nitroreductasa y otras reductasas a radicales nitroanión. Estos radicales dañan el ADN de la bacteria, produciendo finalmente la muerte celular.

Mecanismos de resistencia:

Los mecanismos de resistencia al metronidazol todavía se entienden solo en parte. Las cepas de bacteroides que son resistentes al metronidazol poseen genes que codifican la reductasa de nitroimidazol convirtiendo los nitroimidazoles en aminoimidazoles. Por lo tanto, se inhibe la formación de los radicales nitrosos antibacterianamente efectivos.

Existe una resistencia cruzada total entre el metronidazol y los otros derivados del nitroimidazol (tinidazol, ornidazol, nimorazol). La prevalencia de la resistencia adquirida de especies individuales puede variar dependiendo de la región y el tiempo. Por lo tanto, especialmente para el tratamiento adecuado de infecciones graves, debe estar disponible información local específica sobre la resistencia. Si hay dudas sobre la eficacia del metronidazol debido a la situación de resistencia local, se debe buscar el asesoramiento

de expertos. Especialmente, en el caso de infecciones graves o fracaso del tratamiento, se requiere un diagnóstico microbiológico que incluya la determinación de las especies del microorganismo y su susceptibilidad al metronidazol.

Para el tratamiento de bacterias anaeróbicas del género *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, cocos anaeróbicos, *Gardnerella vaginalis* y protozoos, (*Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Balantidium*.)

Sulfato de polimixina B

Polimixina B sulfato pertenece al grupo de antibióticos producidos por *Bacillus polymyxa* y es bactericida. Actúa mediante su unión a los lipopolisacáridos (LPS) y a los fosfolípidos de la membrana celular externa de las bacterias gram-negativas.

Desplaza competitivamente los cationes divalentes de los grupos fosfato de los lípidos de membrana, lo que provoca la ruptura de la membrana celular externa, la fuga del contenido intracelular y la muerte bacteriana.

Es especialmente eficaz frente a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Haemophilus influenzae* que se encuentran con frecuencia en infecciones oftálmicas locales. Algunas especies de *Proteus* y *Serratia* pueden ser resistentes. No presenta actividad *in vitro* contra organismos gram-positivos.

Mecanismo de resistencia:

La resistencia de las bacterias a polimixina B es de origen cromosómico y es poco común. Parece que tiene lugar por una modificación de los fosfolípidos de la membrana citoplasmática.

Sulfato de neomicina

Principalmente actúa inhibiendo la síntesis de proteínas en los ribosomas de las células bacterianas mediante la inhibición del ensamblaje del polipéptido.

Mecanismo de resistencia:

La resistencia a neomicina tiene lugar por varios mecanismos distintos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de neomicina hacia el interior de la célula e (3) inactivación por una serie de enzimas capaces de adenilar, fosforilar y acetilar. La información genética para los enzimas inactivantes puede encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad no han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para medicamentos de uso cutáneo.

Efectos farmacodinámicos

El perfil farmacodinámico de Blasgina óvulos resulta de la adición de los perfiles de sus principios activos. Por un lado, el Extracto de Centella Asiática tiene acción protectora y cicatrizante-regeneradora, provocando una acción estimuladora del tejido de granulación y facilitando su correcta epitelización. Por otra parte los demás componentes garantizan plenamente la eficacia antiinfecciosa del producto, sumándose las acciones propias de la Neomicina y la Polimixina que cubren el espectro bacteriano más común de la mucosa vulvovaginal, al actuar frente a gérmenes Gram(+) y a Gram(-); así como la acción antifúngica del Miconazol y la tricomonicida del Metronidazol.

A partir de dicho perfil farmacodinámico, el medicamento tiene acción a nivel de la mucosa vaginal sobre microorganismos del tipo *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Candida spp.*

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tanto el extracto de Centella asiática como los demás componentes del medicamento (sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B, nitrato de miconazol y metronidazol) ejercen su acción localmente, siendo su absorción sistémica muy baja, sin que tras la administración del medicamento por vía vaginal se haya documentado paso a la circulación sistémica de alguna de estas sustancias. Tan solo en el caso de metronidazol se ha reportado ciertos niveles de absorción a través de esta vía.

Absorción

Existe una muy escasa absorción a través de la piel o mucosas cuando el nitrato de miconazol se aplica localmente.

La absorción de metronidazol en óvulos vaginales tiene una biodisponibilidad de entre 20 y 25%, produciéndose una absorción gradual con un pico plasmático alrededor de 3 µg/ml tras administrar dosis de 500 mg.

El sulfato de polimixina B no se absorbe en tracto gastrointestinal, excepto en recién nacido. Tampoco se absorbe en piel intacta.

El sulfato de neomicina presenta una absorción sistémica mínima por vía vaginal.

El extracto de Centella asiática no muestra absorción sistémica detectable tras administración vaginal.

El nitrato de miconazol, administrado por vía vaginal, presenta absorción sistémica muy baja. Tras la administración de óvulos vaginales de 1200mg se han descrito concentraciones plasmáticas máximas en torno a 10-12 ng/ml y tiempos hasta la Cmax de aproximadamente 16-18 horas, valores más de 100 veces menores que los obtenidos tras la administración intravenosa u oral.

Distribución

El porcentaje de sulfato de polimixina B absorbido es ampliamente distribuido y se une masivamente a la membrana celular en los tejidos, pudiéndose producir su acumulación tras la administración de dosis repetidas. No se difunde al interior del líquido cefalorraquídeo.

El metronidazol se distribuye ampliamente, apareciendo en la mayoría de los tejidos corporales y fluidos, incluyendo bilis, hueso, leche materna, abscesos cerebrales, líquido seminal y secreciones vaginales, y también pasa la barrera placentaria, accediendo a circulación fetal.

El extracto de centella asiática, sulfato de neomicina y nitrato de miconazol no se considera relevante describir la distribución sistémica dado que no alcanzan niveles plasmáticos medibles.

Biotransformación

El Metronidazol sufre metabolismo hepático parcial antes de ser eliminado, una pequeña porción se elimina en forma de metabolitos en las heces.

El extracto de Centella asiática, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B y nitrato de miconazol no se dispone de datos de biotransformación sistémica debido a que no se ha documentado paso de estos principios activos a la circulación sistémica.

Eliminación

Metronidazol se une a proteínas en menos del 20% y su vida media de eliminación es de 8 horas, excretándose fundamentalmente inalterado en orina y, una pequeña proporción de producto inalterado y en forma de metabolitos, en heces. La vida media de polimixina B es de unas 6 horas. Se excreta principalmente por vía renal, apareciendo en orina hasta el 60% pero con un tiempo de retraso de 12 a 24 horas.

El sulfato de neomicina se excreta rápidamente por vía renal en su forma inactiva, siendo su vida media de 2 a 3 horas.

No existen datos relevantes de eliminación sistémica para el extracto de Centella asiática ni para el nitrato de miconazol dado que no se ha documentado paso de estos principios activos a la circulación sistémica.

Linealidad/No linealidad

No se esperan posibles desviaciones de la linealidad con relevancia clínica para la farmacocinética lineal para los componentes con absorción sistémica relevante (metronidazol), dada limitada exposición sistémica observada. Para el resto de los principios activos no es aplicable ya que no se ha documentado paso de estos a la circulación sistémica tras la administración vaginal.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La acción farmacológica de los principios activos es principalmente local; no se ha documentado paso a la circulación sistémica tras la administración vaginal. En el caso del metronidazol, aun con cierto grado de absorción, ejerce su efecto predominantemente en el lugar de aplicación, teniendo una absorción sistémica limitada. Por lo tanto, la relación PK/PD no es clínicamente relevante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Extracto de Centella asiática

Los estudios de absorción percutánea en animales mostraron que el fármaco mayoritariamente se disponía en el tejido subcutáneo adyacente al lugar de aplicación.

El extracto de Centella asiática no mostró mutagenicidad en ninguna de las cepas de *Salmonella typhimurium* investigadas mediante el Test de Ames.

Nitrato de miconazol

Los datos de los estudios no clínicos con miconazol no muestran un riesgo especial en humanos basándose en estudios convencionales de irritación local, toxicidad a dosis única y repetida, genotoxicidad, y toxicidad en la reproducción.

Metronidazol

Tras la administración repetida de metronidazol, se observaron ataxia y temblores en perros, y un aumento dosis dependiente de la degeneración hepatocelular en monos durante un estudio de 12 meses.

Se ha observado que el metronidazol es mutagénico en bacterias *in vitro*. Sin embargo, en los estudios realizados en células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*, no hubo pruebas de potencial genotóxico. Se ha demostrado que el metronidazol es cancerígeno en el ratón y en la rata después de una administración oral crónica. Estudios similares en el hámster han dado resultados negativos.

No se han observado efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos en ratas y conejos. Tras la administración repetida de metronidazol a ratas durante 26 - 80 semanas, se observó distrofia testicular y prostática con dosis altas.

Sulfato de polimixina B

La administración de dosis elevadas de sulfato de polimixina B afectó a los riñones en roedores y perros.

Sulfato de neomicina

Los antibióticos aminoglucósidos como la neomicina han mostrado efectos ototóxicos y nefrotóxicos en especies animales tras la administración intramuscular de dosis altas.

Estudios de genotoxicidad realizados con neomicina, con y sin activación metabólica, fueron negativos en bacterias (Test de Ames) y en células de mamíferos (ensayo de aberraciones cromosómicas en células CHO).

Se han notificado efectos teratogénicos con la administración diaria de dosis altas de neomicina en ratas, entre los que destaca la ototoxicidad. Estudios en animales han revelado efectos adversos de la neomicina sobre la morfología, la motilidad y la supervivencia de los espermatozoides.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Lactosa
- Sílice coloidal anhidra
- Simeticona
- Supoweiss

6.2 Incompatibilidades

El sulfato de polimixina B es rápidamente inactivada por ácidos y bases fuertes.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PE conteniendo 10 óvulos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Extraer un óvulo del envase y administrarlo por vía vaginal.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almirall, S.A.
General Mitre, 151
08022 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

50.441

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/septiembre/1972

Fecha de la última renovación: 30/marzo/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)