

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intizol vaginal 1.000 mg óvulos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada óvulo contiene 1000 mg de metronidazol.

Excipiente(s) con efecto conocido: lecitina de soja.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Óvulo.

Óvulos de color amarillo claro, con forma de torpedo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Intizol vaginal está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres adultas.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Administrar un óvulo al día durante dos días consecutivos. Se recomienda administrar por la noche, a la hora de acostarse.

Insuficiencia hepática

Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Intizol vaginal en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Método de administración

Vía vaginal.

El óvulo se debe introducir profundamente en la vagina. La mejor manera de introducir el óvulo en la vagina es tumbada de espaldas, con las piernas ligeramente flexionadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros imidazoles, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se ha notificado la aparición de reacciones graves de hipersensibilidad inmediata (por ejemplo, shock anafiláctico) durante la administración sistémica de metronidazol (ver sección 4.8). En tales casos, se debe interrumpir el tratamiento con Intizol vaginal y se deben adoptar las medidas de emergencia apropiadas.

Tratamientos prolongados

Por lo general, los medicamentos que contienen nitroimidazoles no deben utilizarse durante más de 10 días. Este período de tiempo puede superarse sólo en casos individuales en los que se definan las indicaciones para la continuación del tratamiento. El tratamiento debe repetirse lo menos posible. Establecer una limitación de la duración del tratamiento es necesario, ya que es posible que se produzcan efectos nocivos en las células reproductoras humanas y se ha observado un aumento de la tasa de aparición de determinados tumores en experimentos con animales (ver sección 5.3).

Hepatotoxicidad en pacientes con síndrome de Cockayne

En pacientes con síndrome de Cockayne se han notificado casos de hepatotoxicidad grave e insuficiencia hepática aguda, incluidos casos con un desenlace mortal de aparición muy rápida tras el inicio del tratamiento con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol no se debe usar a menos que se considere que el beneficio supera al riesgo y si no se dispone de ningún tratamiento alternativo. Se deben realizar pruebas de la función hepática justo antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y tras su finalización, hasta que la función hepática esté dentro de los rangos normales, o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de función hepática presentan una elevación marcada durante el tratamiento, se suspenderá la administración del medicamento.

Se debe advertir a las pacientes con síndrome de Cockayne que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma que indique una posible lesión hepática y que dejen de tomar metronidazol.

Encefalopatía hepática

Metronidazol se metaboliza principalmente por oxidación hepática. Puede producirse un deterioro sustancial del aclaramiento de metronidazol en presencia de insuficiencia hepática avanzada (ver sección 5.2). Puede producirse una acumulación significativa en pacientes con encefalopatía hepática y las elevadas concentraciones plasmáticas de metronidazol resultantes pueden contribuir a los síntomas de la encefalopatía (ver sección 4.8). Por lo tanto, metronidazol debe administrarse con precaución a pacientes con encefalopatía hepática.

Trastornos hematopoyéticos

El tratamiento prolongado con metronidazol puede estar asociado con depresión de la médula ósea, lo que provoca un deterioro de la hematopoyesis (ver sección 4.8). El recuento de células sanguíneas debe controlarse cuidadosamente durante el tratamiento prolongado.

Trastornos del sistema nervioso

Metronidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad activa o crónica del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de exacerbación de los síntomas

neurológicos. Se debe comprobar que la paciente no presenta efectos secundarios como neuropatía periférica o generalizada (incluyendo parestesias, ataxia, vértigo, convulsiones). En pacientes tratados con metronidazol, se han notificado ataques convulsivos, mioclonos y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. La aparición de signos neurológicos anormales exige la evaluación rápida de la relación beneficio/riesgo en la continuación del tratamiento (ver sección 4.8).

Infección por *Clostridioides difficile*

Se ha notificado la aparición de colitis pseudomembranosa y colitis asociada a *Clostridioides difficile* durante la administración sistémica de metronidazol, que pueden ser de carácter leve a potencialmente mortales (ver sección 4.8). Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en las pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de metronidazol. En estos casos, se debe valorar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con metronidazol y la adopción de medidas de apoyo junto con la administración de un tratamiento específico frente a *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado con metronidazol casos de reacciones cutáneas bullosas graves, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.8). En caso que se presenten síntomas o signos de PEGA, SSJ o NET se debe suspender de inmediato el tratamiento con Intizol vaginal.

Consumo de alcohol

Se debe aconsejar a las pacientes que no consuman alcohol durante el tratamiento con metronidazol y durante al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento, debido al riesgo de reacción al disulfiram (ver sección 4.5).

Coloración de la orina

Se debe informar a las pacientes de que tomar metronidazol puede dar lugar a orina más oscura (ver sección 4.8).

Anticonceptivos de látex

El uso simultáneo de preservativos o diafragmas de látex y de antiinfecciosos vaginales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos de látex. Por tanto, Intizol vaginal no se debe utilizar de forma simultánea con un condón de látex o un diafragma de látex.

Interferencias con pruebas de laboratorio

El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones analíticas en sangre (alanina 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lecitina de soja, por lo que está contraindicado en caso de alergia a la soja o al cacahuete (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 20% de la dosis se absorbe sistémicamente tras la administración vaginal de metronidazol. Las siguientes interacciones se han descrito tras la administración sistémica de metronidazol.

Alcohol: debe evitarse el consumo concomitante de alcohol, ya que pueden aparecer signos de intolerancia, como enrojecimiento de la piel en la región de la cabeza y el cuello, taquicardia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y mareos (efectos similares al disulfiram) (ver sección 4.4).

Disulfiram: la administración concomitante puede causar psicosis y confusión.

Anticoagulantes orales (tipo warfarina): se puede producir una potenciación del efecto anticoagulante y un incremento del riesgo hemorrágico provocado por la disminución del metabolismo hepático de los anticoagulantes del tipo warfarina. Si se administra el metronidazol al mismo tiempo que esta terapia, el tiempo de protrombina debe ser vigilado frecuentemente, ajustando la dosis de anticoagulante.

Litio: la administración concomitante de metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de litio. Se deben vigilar los niveles de litio, creatinina y electrolitos si la paciente que recibe metronidazol está en tratamiento concomitante con litio.

Fenobarbital: el fenobarbital puede aumentar el metabolismo hepático de metronidazol, reduciendo los niveles plasmáticos de metronidazol.

Fenitoína: el metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada concomitantemente, es decir, se incrementa la concentración plasmática de fenitoína. Por otro lado, la fenitoína puede aumentar el metabolismo hepático de metronidazol, reduciendo los niveles plasmáticos de metronidazol.

Carbamazepina: metronidazol puede inhibir el metabolismo de carbamazepina y aumentar, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.

Cimetidina: en casos aislados, la cimetidina puede reducir la eliminación del metronidazol y, por tanto, provocar un aumento de la concentración sérica de metronidazol.

Ciclosporina: existe riesgo de un aumento de los niveles séricos de ciclosporina en pacientes tratados con metronidazol y ciclosporina. Si la administración concomitante es necesaria, se deben monitorizar estrechamente los niveles séricos de ciclosporina y creatinina.

Tacrólimus: la administración concomitante de tacrólimus con metronidazol provoca un aumento de los niveles de tacrólimus en la sangre. Por lo tanto, debe realizarse un control frecuente de los niveles sanguíneos de tacrólimus y de la función renal, especialmente al inicio y al final del tratamiento con metronidazol.

Ácido micofenólico: las sustancias que modifican la flora gastrointestinal (por ejemplo, los antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral de los productos de ácido micofenólico. Se recomienda un control clínico estrecho y pruebas de laboratorio con respecto a la reducción de los efectos inmunosupresores del ácido micofenólico durante el tratamiento simultáneo con agentes antiinfecciosos.

5-fluorouracilo: el metronidazol reduce la excreción del 5-fluorouracilo, lo que puede provocar un aumento de su toxicidad.

Busulfán: la administración conjunta con metronidazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de busulfán. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Se debe evitar el uso concomitante con metronidazol, debido a la posibilidad de toxicidad grave y mortalidad asociada con los niveles plasmáticos elevados de busulfán.

Mebendazol: se debe evitar el uso concomitante de mebendazol y metronidazol. Los resultados de un estudio de casos y controles en el que se investigó un brote de Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica sugirieron una posible relación entre Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8) y el uso concomitante de mebendazol y metronidazol.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT (amiodarona): se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia de *torsade de pointes* en relación con el tratamiento concomitante con metronidazol y amiodarona. Se recomiendan controles periódicos del ECG. Se debe aconsejar a las pacientes tratadas de forma ambulatoria que se pongan en contacto con un médico inmediatamente en cuanto aparezcan síntomas de arritmia de *torsade de pointes*, como mareos, palpitaciones o síncope.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 metronidazol se excreta en la leche humana por lo que debe evitarse la administración innecesaria del preparado durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a las 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

Aproximadamente el 20% de la dosis se absorbe sistémicamente tras la administración vaginal de metronidazol. Tras la administración sistémica de metronidazol, se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Término preferente (PT) de MedDRA
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis genital
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia y granulocitopenia (ver sección 4.4)
	Muy raras	Agranulocitosis y trombocitopenia
	No conocida	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	Muy raras	Shock anafiláctico (ver sección 4.4)
	No conocida	Angioedema
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo, acúfenos, hipoacusia, sordera
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Psicosis, alucinaciones, excitabilidad, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, ataxia, neuropatía periférica (ver sección 4.4) y convulsiones
	Frecuencia no conocida	Encefalopatía (ver sección 4.4), síndrome cerebeloso (por ejemplo, alteración del habla, disartria, alteración de la marcha, ataxia, nistagmo y convulsiones), meningitis aséptica
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual, diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, afectación de la visión de los colores, neuropatía óptica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Sabor metálico en la boca, eructos, lengua saburral, glositis, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea
	Muy raras	Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4), pancreatitis

Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito, exantema, urticaria
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Debilidad muscular
	Muy raras	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cromaturia (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Disuria, cistitis, incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Poco frecuentes	Pírexia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Transaminasa elevada, bilirrubina elevada

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

Se han observado náuseas, vómitos, hiperreflexia, ataxia, taquicardia, disnea y desorientación tras una dosis oral única de hasta 15 g de metronidazol utilizada con intención suicida. No se han notificado víctimas mortales. No se conoce ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos, derivados imidazólicos, código ATC: G01AF01.

Mecanismo de acción

El metronidazol pertenece al grupo de los 5-nitroimidazoles. Metronidazol en sí mismo no es eficaz. Es un compuesto estable capaz de penetrar en los microorganismos. En condiciones

anaeróbicas, los radicales nitrosos que actúan sobre el ADN, se forman a partir de metronidazol por la enzima piruvato-ferridoxin-oxidoreductasa, con oxidación de la ferredoxina y la flavodoxina. Los radicales nitrosos forman aductos con pares de bases del ADN, lo que conduce a la ruptura de la cadena de ADN y consecutivamente a la muerte celular.

El metronidazol ha demostrado actividad *in vitro* frente a bacterias anaerobias como *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia al metronidazol en bacterias anaerobias sólo se han dilucidado parcialmente. Las cepas de *Bacteroides* resistentes al metronidazol poseen determinantes de resistencia que codifican nitroimidazoles reductasas que convierten los nitroimidazoles en aminoimidazoles, impidiendo la formación de radicales nitrosos responsables de la actividad antibacteriana.

Existe una resistencia cruzada completa entre el metronidazol y otros derivados nitroimidazólicos (tinidazol, ornidazol, nimorazol, secnidazol).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sólo un 20% de la sustancia se encuentra en el suero tras la administración vaginal, y el nivel sérico máximo se alcanza aún más tarde, después de 8-24 horas.

Distribución

La capacidad de unión a proteínas es inferior al 20%. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 36 litros. La vida media en el suero es de aproximadamente 8 (6-10) horas.

Biotransformación

En el cuerpo humano se forman varios metabolitos. Los principales metabolitos son los hidroximetabolitos (1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol) y el metabolito "ácido" (ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético).

Eliminación

Aproximadamente el 80% de la sustancia se excreta por vía renal; además, la fracción inalterada es inferior al 10%. También se excretan pequeñas cantidades (aproximadamente el 6%) por vía hepática.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal prolonga la eliminación de forma insignificante. La concentración sérica del metronidazol no se afecta sensiblemente por la insuficiencia renal, aumentando en cambio las concentraciones plasmáticas de los metabolitos alguno de los cuales son prácticamente indetectables en sujetos con función renal normal. No se conoce la relación entre la acumulación de metabolitos y la eventual aparición de reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

La semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia hepática grave se prolonga hasta 30 horas. El retraso en la eliminación debe tenerse en cuenta en los casos de insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración repetida de metronidazol durante un periodo de 26 a 80 semanas, se produjeron distrofias testiculares y atrofiás prostáticas en ratas sólo a dosis elevadas. Los efectos tóxicos en perros tras la administración repetida se manifestaron como ataxias y temblores. Los estudios en monos mostraron un aumento dependiente de la dosis en la degeneración de las células hepáticas tras un año de administración.

El metronidazol tiene un efecto mutagénico en bacterias tras la nitroreducción. Estudios metodológicamente válidos no mostraron evidencias de un efecto mutagénico en células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. Los estudios en linfocitos de pacientes tratados con metronidazol no mostraron pruebas relevantes de efectos dañinos para el ADN.

Existen pruebas de los efectos tumorigénicos del metronidazol en ratas y ratones. Cabe destacar el aumento de la tasa de tumores de pulmón tras la administración oral a ratones. No parece existir una relación con un mecanismo de acción genotóxico, ya que no se observó un aumento de las tasas de mutación tras dosis elevadas de metronidazol en ratones transgénicos en diversos órganos, incluidos los pulmones. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos en ratas y conejos.

Por todo ello, debe valorarse cuidadosamente la utilización de metronidazol en tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicéridos semisintéticos sólidos con aditivos
Lecitina de soja (E322)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El envase contiene 2 óvulos envasados en blíster (de PVC/PE (LDPE) o de Alu/PE (LDPE)) y colocados en una caja de cartón.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de eliminación.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa y requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SEID, S.A.

Carretera de Sabadell a Granollers, km 15

08185 Lliçà de Vall, Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.284

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

Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024