

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BETADINE 200 mg vaginalne globule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna globula vsebuje 200 mg jodiranega povidona, kar ustreza 20 mg joda.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna globula

Temno rjavo-rdeča, gladka vaginalna globula.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vaginalne infekcije

Zdravilo BETADINE je indicirano za simptomatsko zdravljenje blažjih vaginitisov, ki jih povzročajo mešane bakterije, neznani povzročitelji, glivice (*Candida albicans*), po zdravljenju z antibiotiki ali kortikosteroidi in okužbe s *Trichomonas vaginalis*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zvečer pred spanjem je treba vaginalno globulo odviti in jo namočiti v vodi ter zatem leže vstaviti čim globlje v vagino. Če zdravnik ne predpiše drugače, traja zdravljenje 14 dni neprekinjeno, tudi med menstruacijo. Zdravljenje se lahko začne kadar koli in traja do treh tednov. Ker ni vedno mogoče preprečiti, da učinkovina ne bi iztekla, je priporočljiva uporaba higienskih vložkov (ne tamponov). Za preprečevanje morebitnega ponovnega vnosa okužbe od zunaj je treba zjutraj in zvečer umiti okolico anusa z antiseptikom.

Odmerjanje pri okvari ledvic

Uporaba zdravila se pri bolnicah z okvaro ledvic ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri okvari jeter

Študije niso bile izvedene, zato se uporaba zdravila pri bolnicah z okvaro jeter ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

BETADINE vaginalne globule niso namenjene za uporabo pri otrocih in mladostnicah, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

za vaginalno uporabo

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pred in po zdravljenju z radiojodom.
- Hipertiroza.
- Druge akutne bolezni ščitnice.
- Dermatitis herpetiformis - Duhring.

Zdravilo BETADINE ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnicah, mlajših od 12 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi nevarnosti za nastanek metabolne acidoze ali dodatne okvare ledvic se uporaba zdravila pri bolnicah z okvaro ledvic ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Študije niso bile izvedene, zato se uporaba zdravila pri bolnicah z okvaro jeter ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi hipotiroza, je potrebno izvesti takojšnje zdravljenje s ščitničnimi hormoni, dokler se ne obnovi normalno delovanje ščitnice. Po uporabi zdravila je treba nadzirati delovanje ščitnice.

Stalna ali podaljšana uporaba zdravila ni primerna pri bolnicah:

- zdravljenih z litijem (glejte poglavje 4.5),
- z neakutno (kronično) boleznijo ščitnice.

Zdravilo lahko uporabljamo, le če je strogo indicirano, pri bolnicah z blago nodozno golšo ali z drugo neakutno (kronično) boleznijo ščitnice in pri bolnicah s predispozicijo za avtonomne adenome ali za avtonomno disfunkcijo (posebej pri starostnicah). Pri teh bolnicah zdravila ne smemo uporabljati dalj časa, ker ne moremo popolnoma izključiti tveganja za nastanek posledične, z jodom izzvane hipertiroze. V teh primerih je treba bolnice opazovati glede zgodnjih simptomov hipertiroze in, če je nujno, nadzorovati delovanje ščitnice.

Zdravilo BETADINE je namenjeno le za vaginalno uporabo.

Ob pojavu znakov neprenašanja (draženje, preobčutljivost) je potrebno zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom.

Vpliv zdravila na preiskave

Zaradi oksidativnih lastnosti je lahko zdravilo v laboratorijskih testih vzrok za lažno pozitivne rezultate, vključno s testom na okultno kri v blatu in testom na okultno kri v urinu.

Jodirani povidon lahko zmanjša privzem joda v ščitnico. To lahko vpliva na preiskave ščitnice (scintigrafijo, določanje joda, vezanega na beljakovine, diagnostiko z radioaktivnim jodom) in onemogoči načrtovano zdravljenje ščitnice z radioaktivnim jodom. Zdravilo se mora zato prenehati uporabljati najmanj 1–2 tedna pred predvideno scintigrafijo ščitnice.

Druga opozorila

Rjava barva zdravila je znak učinkovitosti zdravila. Razbarvanje pomeni, da ima zdravilo zmanjšano učinkovitost.

Modri madeži na perilu, ki lahko nastanejo zaradi iztekanja zdravila iz nožnice, se iz naravnih tkanin lahko izperejo z milom in vodo, iz sintetičnih tkanin pa z razredčenim amonijakom ali z raztopino natrijevega tiosulfata.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Jodirani povidon reagira z beljakovinami in drugimi nenasičenimi organskimi snovmi, npr. s sestavinami krvi ali gnoja (rana), kar vodi v zmanjšanje njegove učinkovitosti.

Če jodirani povidon uporabljamo topikalno hkrati s pripravki za oskrbo ran, ki vsebujejo encime, lahko oksidacija encimskih sestavin zmanjša učinkovitost obeh pripravkov. To se lahko zgodi tudi v primeru sočasne uporabe pripravkov, ki vsebujejo vodikov peroksid ali tavrolidin.

Zdravila BETADINE se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo klorheksidin, srebrov sulfadiazin, baze in živo srebro, ker lahko pride do delnega zmanjšanja učinkovitosti.

Uporaba zdravila pri bolnicah, ki se zdravijo z litijem, zveča tveganje za nastanek hipotiroze (glejte poglavje 4.4).

Če se zdravila z jodiranim povidonom uporabljajo topikalno sočasno ali takoj po uporabi z antiseptiki, ki vsebujejo oktenidin, na istem ali sosednjih mestih, lahko povzročijo prehodno temno obarvanje teh predelov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker jod lahko prehaja skozi posteljico in ker je plod občutljiv na farmakološke odmerke joda, se joda med nosečnostjo ne sme dajati v velikih količinah. Motnje v delovanju ščitnice zaradi joda lahko pri novorojenčkih nastanejo tudi zaradi prenatalne in perinatalne izpostavljenosti jodiranemu povidonu (glejte poglavje 4.8). Razvije se lahko prirojena hipotiroza in/ali golšavost. Pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene temu zdravilu, je treba spremljati delovanje ščitnice.

Pri nosečnicah se lahko pojavijo spremembe biokemijskih parametrov delovanja ščitnice.

Zdravila BETADINE se v času nosečnosti ne sme uporabljati, razen če zdravnik presodi, da so koristi za mater večje od tveganja za plod.

Dojenje

Jod se kopiči v mleku, kjer lahko njegova koncentracija kar do 8-krat preseže koncentracijo v serumu matere.

Zdravila BETADINE se v času dojenja ne sme uporabljati, razen če zdravnik presodi, da so koristi za mater večje od tveganja za dojenčka.

Plodnost

Med zdravljenjem z zdravilom BETADINE se učinkov na plodnost ne pričakuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BETADINE ob priporočeni uporabi nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z jodiranim povidonom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Neželeni učinki so lahko zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA organski sistem	Redki	Zelo redki	Neznani
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			nevtropenija (pri dolgotrajnem zdravljenju)

Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije v obliki rdečine ali izpuščajev	anafilaktične reakcije s padcem krvnega tlaka (znižanje krvnega tlaka) in/ali dispnejo	
Bolezni endokrinega sistema		hipertiroza pri bolnicah, ki imajo oziroma obstaja velika verjetnost da imajo bolezen ščitnice (glejte poglavje 4.4)*	hipotiroza (pri podaljšani ali razširjeni uporabi jodiranega povidona)**
Presnovne in prehranske motnje			elektrolitsko neravnovesje (pri uporabi velikih količin jodiranega povidona)
Bolezni kože in podkožja		angioedem	
Bolezni sečil			akutna odpoved ledvic, nenormalna osmolarnost krvi (pri uporabi velikih količin jodiranega povidona)
Motnje reprodukcije in dojk			spermicidno delovanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	lokalno draženje, srbenje, pekoč občutek		

*Po zelo velikem vnosu joda.

Uporaba jodiranega povidona, daljša od 3 mesecev, lahko poveča raven tiroksina ter povzroči blago hipertirozo.

**Dolgotrajna uporaba jodiranega povidona zvišuje raven TSH in znižuje raven trijodtironina in tiroksina. Pri uporabi jodiranega povidona pri odraslih lahko pride do prehodno zmanjšane delovanja ščitnice ali celo do subklinične hipotiroze. Pomembne spremembe v delovanju ščitnice pa se lahko pojavijo le pri novorojenčkih z zelo majhno porodno telesno maso, ki so bili izpostavljeni jodu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Topikalna uporaba jodiranega povidona lahko povzroči povečano absorpcijo joda in razvoj metabolne acidoze, odpoved ledvic in spremenjeno duševno stanje. Simptomi so povišana telesna temperatura, driska, glavobol in delirij.

Po dolgotrajnem čezmernem uživanju joda se lahko pojavijo simptomi hipertiroze (tahikardija, nemir, tresenje in glavobol).

Odmerki zaužitega joda, ki lahko povzročijo smrt, so bili v razponu od 200 mg do 20 g, ocenjeni povprečni odmerek, ki lahko povzroči smrt, pa od 2 do 4 g prostega joda.

Terapevtski ukrepi v primeru zastrupitve

Delovanje ščitnice je treba natančno kontrolirati s kliničnimi preiskavami, da bi izključili možnost z jodom izzvane hipertiroze oziroma da bi zagotovili zdravljenje te motnje v zgodnji fazi, če se le-ta pojavi. Nadaljnje zdravljenje mora biti osredotočeno na druge možne simptome, kot so npr. metabolična acidoza in motnje delovanja ledvic. Toksično koncentracijo joda v serumu lahko učinkovito znižamo s peritonealno dializo ali hemodializo.

Zdravljenje z jodom izzvane hipertiroze

Zdravljenje z jodom izzvane hipertiroze je odvisno od oblike motnje. Blage oblike ne zahtevajo nobenega zdravljenja, pri hudih oblikah pa je lahko potrebno tirostatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikrobna zdravila in antiseptiki brez kombinacij s kortikosteroidi; druga antimikrobna zdravila in antiseptiki, oznaka ATC: G01AX11

Jodirani povidon je znan kot močan antiseptik in dezinficiens širokega spektra delovanja (bakterije, virusi, glivice, praživali).

Antibakterijska aktivnost zdravila BETADINE je dobro poznana. Deluje na gramnegativne in grampozitivne bakterije, vključno z *E. coli*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus*, vključno s sevi, odpornimi proti meticilinu, druge stafilokoke in streptokoke kot tudi na bakterijske spore (*Bacillus spp.* in *Clostridium spp.*).

BETADINE je učinkovit proti *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* in *Penicillium spp.* BETADINE je učinkovit proti praživalim (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*).

BETADINE je učinkovit proti virusu herpesa simpleksa, virusu rubele, virusu vakcinije, poliovirusom, virusu stekline in virusu človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Jodirani povidon je bolj učinkovit kot klorheksidin glukonat, alkildiamino-etilglicin hidroklorid in benzalkonijev klorid pri dezinfekciji v bolnišnicah (proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*). Jodirani povidon je učinkovit tudi proti sevom, ki so odporni na antiseptike.

Večina mikroorganizmov ne razvije rezistence na jod.

Jodirani povidon ima enako širok spekter delovanja kot jod, ne povzroča pa za jod značilnega lokalnega draženja z rdečino, oteklino in pekočo bolečino.

Jodirani povidon je jodofor. Za jodofore je značilna kombinacija kompleksa joda z nosilcem, ki sprošča prosti jod v raztopino. Jodirani povidon je kompleks joda s polivinilpirolidonom. Jodofori se danes široko uporabljajo, da bi se zmanjšale slabe lastnosti elementarnega joda.

Prosti jod zaradi oksidacijskih lastnosti reagira z –SH ali –OH radikali aminokislin, strukturnih beljakovin in encimov v mikroorganizmih. Mehanizem delovanja je nespecifičen, kar je tudi razlog za širok spekter delovanja joda.

Različne organske snovi (npr. kri) zmanjšujejo učinkovitost joda.

Večina vegetativnih mikroorganizmov je uničenih *in vitro* v manj kot eni minuti. Mnogo jih je uničenih v 15 do 30 sekundah. Med tem procesom se jod razbarva, zato intenzivnost rjave barve služi kot indikator njegove učinkovitosti. Razbarvanje lahko zahteva večkratno odmerjanje. O razvoju rezistence niso poročali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Jodirani povidon je fleksibilna molekula z rigidno trodimenzionalno konfiguracijo in z veliko sposobnostjo prehajanja skozi celično membrano. Vsebuje hidrofilna in hidrofobna mesta in prehaja membrano skozi pore ali s pinocitozo.

Jod

Pri zdravih posameznikih je rezultat topikalne uporabe zelo majhna sistemska absorpcija joda. Po vaginalni uporabi pa je absorpcija joda hitra in so serumske koncentracije celokupnega joda in anorganskega jodida pomembno povečane. Jod je hitro oksidirajoča snov. Obnašanje absorbiranega joda ali jodida v organizmih je zelo podobno jodu, vnešenem po drugih poteh. Jod lahko prehaja skozi posteljico.

Razpolovni čas izločanja je 11–15 ur, v glavnem se izloči skozi ledvice.

Povidon

Absorpcija in v veliki meri ledvično izločanje povidona sta odvisna od povprečne molekulske mase snovi. Nad molekulsko maso 35.000 do 50.000 lahko pričakujemo zastajanje, predvsem v retikulohistiocitnem sistemu. Po topikalni uporabi jodiranega povidona niso opazili kopičenja povidona v telesu in drugih sprememb, ki se lahko pojavijo po intravenski ali subkutani uporabi zdravil, ki vsebujejo povidon.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

V eksperimentalnih študijah na živalih (miših, podganah, kuncih in psih) po sistemske aplikaciji (peroralno, intraperitonealno, intravensko) so akutne toksične učinke opazili samo pri zelo velikih odmerkih, ki nimajo nobenega pomena za lokalno uporabo jodiranega povidona.

Subkronična in kronična toksičnost

Pri testiranju subkronične in kronične toksičnosti, med drugim tudi pri podganah, so jodirani povidon (10 % razpoložljivega joda) primešali hrani v odmerkih od 75 do 750 mg jodiranega povidona na dan na kilogram telesne mase, v obdobju do 12 tednov. Po končanem apliciranju jodiranega povidona so ugotovili povečanje na beljakovine vezanega joda v serumu (PBI – *protein-bound iodine*), ki je bilo skoraj popolnoma reverzibilno in odvisno od odmerka, ter nespecifične histopatološke spremembe v ščitnici. Podobne spremembe so se pojavile v kontrolnih skupinah, ki so dobivale kalijev jodid z enako vsebnostjo joda kot v jodiranem povidonu.

Mutageni in kancerogeni potencial

Možnost mutagenega delovanja jodiranega povidona lahko z veliko stopnjo gotovosti izključimo. Kancerogenega potenciala ne moremo povsem izključiti, ker z jodiranim povidonom doslej ni bilo dolgoročnih študij kancerogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Jodirani povidon ni izkazal teratogenega in embriotoksičnega delovanja.

Drugih podatkov o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih ni na voljo. Za podatke o nosečnosti in plodnosti pri ljudeh glejte poglavje 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogol 1000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 14 vaginalnimi globulami (2 x 7 vaginalnih globul v dvojnem traku iz polivinilklorid-polietilenske folije).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si
v sodelovanju z družbo Mundipharma AG, Basel, Švica

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00269/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 05. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 07. 2020