ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІМЕНДА

(LIMENDA)

Склад:

діючі речовини: метронідазол, міконазол;

1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату;

допоміжна речовина: вітепсол S55.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: жовтувато-білі торпедоподібні супозиторії.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби. Код АТХ G01A F20.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб містить міконазол з протигрибковою дією та метронідазол з антибактеріальною та антитрихомонадною дією.

Міконазол є протигрибковим засобом; має широкий спектр активності та особливо ефективний проти патогенних грибів, включаючи *Candida albicans*. Крім того, ефективний проти грампозитивних бактерій. Механізм дії міконазолу полягає в інгібуванні біосинтезу ергостеролу, пошкодженні клітинних мембран грибків, порушенні ліпідного складу мембрани та проникності клітинної стінки, що спричиняє загибель клітини гриба. У грибів видів *Candida* він змінює проникність клітин та пригнічує утилізацію глюкози *in vitro*.

Метронідазол є протипротозойним та антибактеріальним засобом; ефективний проти декількох інфекцій, спричинених факультативними аеробними бактеріями, зокрема *Gardnerella vaginalis*, найпростішими, такими як *Trichomonas vaginalis*, та анаеробними бактеріями, включаючи анаеробні стрептококи.

Міконазолу нітрат і метронідазол не мають синергічних та антагоністичних ефектів.

Частота клінічного виліковування, яку було досягнуто у відкритому, багатоцентровому, неконтрольованому клінічному дослідженні ефективності та безпеки комбінації метронідазол/міконазол при 7-денному лікуванні 104 пацієнтів із клінічним/мікробіологічним діагнозом вагініту становила 96,6 % при кандидозному вульвовагініті, 98,1 % при бактеріальному вагінозі, 97,3 % при трихомонадному вагініті та 98,5 % при змішаних вагінальних інфекціях. Частота мікробіологічного виліковування становила 89,8 %, 96,2 %, 100 %, 91,7 % для кожного виду інфекції відповідно.

У рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні ефективності, безпеки та переносимості комбінації метронідазол/міконазол частота клінічного та мікробіологічного виліковування становила 84 % та 76 % відповідно.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсорбція міконазолу при інтравагінальному введенні дуже низька (приблизно 1,4 % від дози). Після інтравагінального введення міконазол у плазмі крові не визначався.

Біодоступність метронідазолу при інтравагінальному введенні становить 20 % порівняно з пероральним шляхом введення. Рівноважна концентрація метронідазолу у плазмі крові становила від 1,1 до 5 мкг/мл після інтравагінального введення у добовій дозі.

Розподіл

Зв’язування міконазолу з білками плазми крові становить 90–93 %. Його проникнення у спинномозкову рідину низьке, але він широко розповсюджується в інших тканинах. Об’єм розподілу становить 1400 л.

Метронідазол проникає у тканини та рідини тіла, включаючи жовч, кістки, молочні залози, грудне молоко, церебральні абсцеси, спинномозкову рідину, печінку та печінкові абсцеси, слину, сім’яну рідину і вагінальний секрет, та сягає концентрацій, подібних до тих, що є у плазмі крові. Він долає плацентарний бар’єр та швидко проникає у кровотік плода. З білками плазми крові зв’язується не більше 20 %. Об’єм розподілу становить 0,25–0,85 л/кг.

Метаболізм

Міконазол метаболізується у печінці. Визначаються два неактивні метаболіти (2,4-дихлорофеніл-1 Н імідазол етанол та 2,4-дихлоромигдалева кислота).

Метронідазол метаболізується у печінці шляхом окиснення, гідроксильний метаболіт є активним. Основні метаболіти метронідазолу, гідроксильні та метаболіти оцтової кислоти, виділяються із сечею. Гідроксильний метаболіт має 30 % біологічної активності метронідазолу.

Виведення

Період напіввиведення міконазолу становить 24 години. Менше 1 % виводиться із сечею. Приблизно 50 % виводиться з калом, зазвичай у незміненому вигляді.

Період напіввиведення метронідазолу становить 6–11 годин. Приблизно 6–15 % дози метронідазолу виводиться з калом, 60–80 % не змінюється і виводиться із сечею, як і його метаболіти. Приблизно 20 % метронідазолу виводиться із сечею у вигляді незміненої речовини.

Дані доклінічних досліджень

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування специфічного ризику для людського організму.

У мікробіологічному дослідженні *in vitro* не було виявлено синергічної або антагоністичної взаємодії між діючими речовинами, що входять до складу лікарського засобу, при дії проти *Candida albicans*, *Streptococcus* (грам В за Lancefield), *Gardnerella vaginalis* та *Trichomonas vaginalis*.

Доклінічні дослідження комбінації 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу показали, що немає посилення або синергізму летальних чи токсичних ефектів обох складових у самиць щурів.

У дослідженні подразнення слизової оболонки піхви у самиць собак породи бігль тією ж самою комбінацією препаратів було визначено, що вона не спричиняє подразнення слизової оболонки піхви і не призводить до клінічних, біохімічних та гематологічних порушень. У тому ж дослідженні місцевих і системних токсичних ефектів виявлено не було.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Кандидозні вульвовагініти, спричинені *Candida albicans*;

· бактеріальні вагінози, спричинені анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*;

· трихомонадні вагініти, спричинені *Trichomonas vaginalis*;

· змішані вагінальні інфекції.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин та/або до допоміжних речовин лікарського засобу.

· Вживання алкогольних напоїв під час лікування або впродовж 3 днів після лікування.

· Застосування дисульфіраму під час лікування або протягом 2 тижнів після лікування.

· Порфірія.

· Епілепсія.

· Тяжкі порушення функції печінки.

· Пацієнти з синдромом Коккейна (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з метронідазолом

Алкогольні напої: можливий розвиток дисульфірамоподібної реакції. Не слід вживати алкоголь протягом лікування та впродовж 3 днів після його завершення.

Аміодарон: підвищується ризик кардіотоксичності (пролонгація інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця).

Астемізол, терфенадин: знижується метаболізм цих засобів та збільшується їх концентрація у плазмі крові.

Бісульфан: збільшується концентрація бісульфану у плазмі крові та посилюється його токсичність. У разі одночасного застосування слід частіше контролювати рівні протромбіну та МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) під час лікування та протягом 8 днів після його завершення.

Дисульфірам: підвищується ризик ефектів з боку центральної нервової системи (наприклад, психотичні реакції).

Карбамазепін: збільшується концентрація карбамазепіну у плазмі крові.

Пероральні антикоагулянти: посилюється дія антикоагулянтів та підвищується ризик кровотечі.

Циметидин: збільшується концентрація метронідазолу у плазмі крові та підвищується ризик неврологічних побічних реакцій.

Циклоспорин: підвищується ризик токсичності циклоспорину.

Літій: збільшується концентрація літію у плазмі крові та посилюється його токсичність.

Фенітоїн: збільшується концентрація фенітоїну у плазмі крові та знижується концентрація метронідазолу у плазмі крові.

Фенобарбітал: знижується концентрація метронідазолу у плазмі крові.

Фторурацил: збільшується концентрація фторурацилу у плазмі крові та посилюється його токсичність.

Під час застосування метронідазолу спостерігався його вплив на рівень у крові ферментів печінки, глюкози (гексокіназний метод), теофіліну та прокаїнаміду.

Взаємодії, пов'язані з міконазолом

Аценокумарол, анісиндіон, дикумарол, фенідіон, фенпрокумон, варфарин: підвищується ризик кровотечі.

Астемізол, цизаприд та терфенадин: знижується метаболізм цих засобів та збільшується їх концентрація у плазмі крові.

Глімепірид: посилюється гіпоглікемічна дія.

Карбамазепін: знижується метаболізм карбамазепіну.

Оксибутинін: збільшується концентрація оксибутиніну у плазмі крові та посилюється його дія (сухість у роті, запор, головний біль).

Оксикодон: збільшується концентрація оксикодону в плазмі та знижується його плазмовий кліренс.

Пімозид: посилюється ризик кардіотоксичності (пролонгація інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця).

Толтеродин: збільшується біодоступність толтеродину в осіб з недостатністю дії цитохрому P450 2D6.

Триметрексат: посилюється токсичність триметрексату (пригнічення кісткового мозку, порушення функції нирок і печінки та утворення виразок у шлунку та кишечнику).

Циклоспорин: підвищується ризик токсичності циклоспорину (дисфункція нирок, холестаз, парестезії).

Фентаніл: посилюється або пролонгується дія опіоїдів (пригнічення центральної нервової системи, депресія, пригнічення функції дихання).

Фенітоїн, фосфенітоїн: підвищується ризик токсичності фенітоїну (атаксія, гіперлексія, ністагм, тремор).

Особливі категорії пацієнтів.

Дослідження взаємодії за участю особливих груп пацієнтів не проводили.

Діти.

Дослідження взаємодії за участю дітей не проводили.

Особливості застосування.

Вживання алкоголю

Слід попередити пацієнта про те, що не можна вживати алкоголь протягом лікування та упродовж 3 діб після його завершення через можливість виникнення реакцій з боку центральної нервової системи, аналогічних дії дисульфіраму.

Застосування протягом тривалого часу та у високих дозах

Застосування лікарського засобу протягом тривалого часу та у високих дозах може спричиняти периферичну нейропатію та судоми.

Одночасне застосування з іншими інтравагінальними засобами

Основа супозиторія може небажаним чином взаємодіяти з гумою або латексом, з яких виготовляються контрацептивні діафрагми та презервативи, тому їх одночасне застосування з лікарським засобом не рекомендується.

Інші засоби для інтравагінального застосування (наприклад, тампони, спринцювання або сперміциди) не слід застосовувати одночасно з лікарським засобом.

Застосування при трихомонадному вагініті

Статеві партнери пацієнтів, хворих на трихомонадний вагініт, також мають пройти курс лікування.

Застосування пацієнтам різних вікових груп

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати незайманим дівчатам.

Рекомендації щодо застосування лікарського засобу пацієнтам літнього віку (віком від 65 років) такі ж, як і для решти пацієнтів.

Ризик реакцій гіперчутливості

Під час застосування лікарського засобу можливий розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк. У разі розвитку реакцій гіперчутливості лікування слід припинити.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

При тяжкій печінковій недостатності може бути змінений кліренс метронідазолу. Підвищення рівня метронідазолу у плазмі крові може посилювати симптоми енцефалопатії. Таким чином, метронідазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із печінковою енцефалопатією. Добову дозу метронідазолу для таких пацієнтів слід зменшити до 1/3.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

Пацієнтам із нирковою недостатністю дозу метронідазолу необхідно зменшити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування жінкам репродуктивного віку

Оскільки ефект діючих речовин лікарського засобу на плід та розвиток новонароджених повністю не вивчений, жінкам, яким потрібно застосовувати цей лікарський засіб, слід уникати вагітності за допомогою дієвого протизаплідного методу.

Вагітність

Дані доклінічних досліджень на тваринах щодо вагітності, ембріонального розвитку та розвитку плода, перинатального та/або постнатального розвитку недостатні. Можливий ризик для людей невідомий.

Лікарський засіб не слід застосовувати у I триместрі вагітності. У II та III триместрах вагітності лікарський засіб можна застосовувати тільки в разі необхідності, якщо лікар вирішить, що користь переважає ризик.

Період годування груддю

Під час застосування лікарського засобу слід припинити годування груддю, оскільки метронідазол, один з активних компонентів, проникає у грудне молоко. Годування груддю можна відновити через 1–2 доби після закінчення лікування.

Фертильність

Немає доказів небезпечного впливу на фертильність людей та тварин при застосуванні окремо метронідазолу або міконазолу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Системне застосування метронідазолу може мати вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Порівняно зі системним застосуванням, при вагінальному введенні абсорбція метронідазолу значно нижча. Існує можливість виникнення запаморочення, атаксії, психоемоційних розладів. У разі розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для інтравагінального введення. Не слід ковтати супозиторії або застосовувати лікарський засіб будь-яким іншим шляхом введення, не передбаченим інструкцією для медичного застосування.

Дозування

Слід вводити по 1 вагінальному супозиторію глибоко у піхву за допомогою одноразових напальчників, які знаходяться в упаковці, на ніч протягом 7 днів.

При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, лікарський засіб слід застосовувати на ніч протягом 14 днів.

У період менструації лікарський засіб не рекомендується застосовувати через зниження його ефективності та можливості деяких ускладнень при введенні.

Пацієнткам літнього віку (віком від 65 років) корекція режиму дозування не потрібна.

Спосіб застосуванння

Перед застосуванням лікарського засобу слід ретельно вимити руки.

Вагінальні супозиторії слід вводити в лежачому положенні, глибоко в піхву.

Якщо можливо, не приймати вертикальне положення протягом щонайменше півгодини після введення супозиторія.

Після застосування лікарського засобу слід також ретельно вимити руки.

Не слід застосовувати подвійну дозу лікарського засобу для заміщення пропущеної дози.

Діти.

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

Немає даних щодо передозування метронідазолу при вагінальному введенні. При введенні у піхву метронідазол може всмоктуватися у кількості, достатній для того, щоб спричинити системні ефекти.

Якщо випадково у травну систему потрапить велика кількість лікарського засобу, у разі необхідності слід застосувати відповідний метод промивання шлунка. Лікування треба проводити у випадках, коли у травну систему потрапило 12 г метронідазолу. Специфічного антидоту не існує, рекомендується симптоматичне лікування. При передозуванні метронідазолу спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея, свербіж, металевий присмак у роті, атаксія, вертиго, парестезія, судоми, лейкопенія, потемніння сечі.

При передозуванні міконазолу спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, запалення горла та ротової порожнини, анорексія, головний біль, діарея.

Побічні реакції.

Частота перелічених нижче побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100); рідко (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

В окремих випадках можуть спостерігатися такі побічні реакції як реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі) та біль у черевній порожнині, головний біль, свербіж, печіння і подразнення піхви. Частота виникнення системних побічних реакцій є дуже незначною внаслідок дуже низького рівня метронідазолу у плазмі крові при вагінальному застосуванні лікарського засобу (2–12 % від рівня, що досягається при пероральному застосуванні метронідазолу). Інша діюча речовина лікарського засобу, міконазол, може спричиняти подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби із вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2–6 %). У разі виникнення тяжкого подразнення необхідно припинити лікування.

Побічні реакції внаслідок системної дії діючих речовин наведені нижче.

З боку крові та лімфатичної системи:

дуже рідко – агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія; частота невідома – лейкопенія.

З боку імунної системи:

рідко – анафілактичний шок; частота невідома – реакції гіперчутливості, алергічні реакції,

ангіоневротичний набряк, кропив’янка, гарячка.

З боку метаболізму та харчування:

частота невідома – анорексія.

З боку психіки:

дуже рідко – розлади свідомості, в тому числі сплутаність свідомості та галюцинації, частота невідома – депресія.

З боку нервової системи:

часто – запаморочення, головний біль; дуже рідко – енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, підвищена чутливість до світла, кривошия, галюцинації, параліч, розлади зору та руху) та підгострий мозочковий синдром (наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення лікування; частота невідома – підвищена втомлюваність або слабкість, судоми, периферична нейропатія внаслідок інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом, асептичний менінгіт.

З боку органів зору:

дуже рідко – тимчасові порушення зору, такі як диплопія, міопія, розмивчасте зображення, зниження гостроти зору, зміни у сприйняті кольорів; частота невідома – оптична нейропатія/неврит.

З боку травного тракту:

частота невідома – порушення смаку, запалення слизової оболонки порожнини рота, металічний присмак, обкладений язик, нудота, блювання, запор, шлунково-кишкові розлади, такі як біль в епігастральній ділянці та діарея, сухість у роті, зниження апетиту, біль у шлунку, біль у животі та спазми.

З боку гепатобіліарної системи:

дуже рідко – підвищення рівнів печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза),

холестатичний або змішаний гепатит та ураження клітин печінки (гепатоцитів), іноді з жовтяницею; повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що потребувала трансплантації печінки у пацієнтів, які лікувались метронідазолом та іншими антибіотиками. Випадки тяжкої необоротної гепатоксичності/гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками з дуже швилким перебігом після початку системного застосування метронідазолу, повідомлялися у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Протипоказання»).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

дуже рідко – шкірні висипання, гнійничкові висипання, припливи з гіперемією, свербіж; частота невідома – поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини:

дуже рідко – міалгія, артралгія.

З боку нирок та органів сечовиділення:

дуже рідко – потемніння сечі (за рахунок метаболізму метронідазолу).

Загальні порушення та реакції в місці введення:

дуже часто – вагінальні виділення; часто – вагініт, вульвовагінальне подразнення, дискомфорт у ділянці малого таза; нечасто – відчуття спраги; рідко – печіння у піхві, свербіж, подразнення, висипання; частота невідома – місцеве подразнення та гіперчутливість, контактний дерматит.

Названі побічні реакції спостерігаються рідко, оскільки концентрація метронідазолу в крові при інтравагінальному введенні є невисока.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризику при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

7 супозиторіїв вагінальних у блістері; 1 блістер у комплекті з 7 напальчниками одноразового використання або 2 блістери у комплекті з 14 напальчниками одноразового використання у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ОПЗЧ, квартал Г.О.Паша, 6-та вулиця, №30, Черкезкой/Текірдаг, Туреччина/

COSB G.O.Pasa Mah. 6. Cad. No:30, Cerkezkoy/Tekirdag, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.