

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

МЕЛИОРА.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вагиторија содржи 200 мг хлорамфеникол, 500 мг метронидазол, 660.000 IU нистатин, хидрокортизон ацетат 15 мг.

Целата листата на ексципиенси, погледнете ја во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Вагитории (вагинална употреба).

Вагиториите се во облик на торпедо со мазна, жолта површина.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Третман на вагинитис и цервицитис предизвикани од аеробни и анаеробни бактерии (вклучувајќи *Clostridium spp.*), и од грам-позитивни или грам-негативни микроорганизми.

- Третман на вагинитис и цервицитис предизвикан од *Trichomonas vaginalis* во комбинација со други микроорганизми;

- Третман на вагинитис и цервицитис предизвикан од *Mycoplasma spp.* или *Chlamydia spp.* во комбинација со други микроорганизми;

- Третман на габичен вагинитис предизвикан од страна на *Candida spp.* во комбинација со други микроорганизми;

- Третман на мешан вагинитис предизвикан од комбинација на бактерии, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.* и *Mycoplasma spp.* или *Chlamydia spp.*;

- Профилакса на вагинитис и цервицитис кај пациенти подложени на системски третман со имunosупресиви, цитостатици или кортикостероиди и кај пациенти подложени на радиотерапија;

- Профилакса на вагинитис и цервицитис ако пациентите треба да бидат подложени на дијагностички и хируршки интервенции во гениталната област (хистеросалпингографија, хидротробација, ендометријална биопсија, итн);

- Третман на патогена флора пред Папаниколау тест, со цел да се појасни микроскопското поле и да се подобри цитотоксичното толкување;

МЕЛИОРА вагитории се индицирана кај возрасни. Доколку е потребно, може да се дадат и на адолесцентите.



Handwritten signature in blue ink, appearing to read 'N. Petrus'.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За сите терапевтски индикации, препорачана дневна доза е една вагиторија аплицирана вечерта пред спиење. Времетраењето на третманот е 12 дена.

Во случај на улцеративен цервицитис, третманот треба да се повтори 1-2 пати се до комплетно оздравување, со пауза од 7 дена помеѓу периодите на апликација.

Во случај на цервицитис и вагинитис придружени со тешки инфективни воспалителни заболувања (карлична конгестија, метро-аднексит, карличен перитонит), се препорачува комбинација на МЕЛИОРА вагиториите со антибиотици за системска употреба, по препорака од лекар.

Деца и адолесценти

МЕЛИОРА, вагиториите не се препорачуваат кај деца под 14-годишна возраст.

Доколку е потребно да се аплицираат кај адолесценти, дозите се исти како кај возрасните.

Начин на администрација

За вагинална употреба.

МЕЛИОРА вагиториите треба да се вметнат длабоко во вагината.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон било која од активните супстанции или ексципиенси;
- Тешка хепатална или ренална инсуфициенција;
- Тешки хематолошки состојби;
- Бременост и доене.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Во случај на историја на хематолошки нарушувања и / или продолжен третман, се препорачува да се вршат редовни анализи на крвта, особено комплетна крвна слика. Иако не се пријавени такви реакции на овој лек, секое можно намалување на бројот на црвени крвни клетки, леукоцити и / или тромбоцитите бараат прекин на третманот.

Во случај на пролонгиран третман, постои ризик од централна или периферна невропатија (парестезија, атаксија, вртоглавица, епилептични напади). Иако не се пријавени такви реакции на овој лек, третманот треба да се прекине во случај на атаксија, вртоглавица или вртоглавица или конфузија.

Овој лек треба да се користи со претпазливост кај пациенти со хронични или прогресивни централни и периферни невролошки нарушувања поради ризик од влошување на состојбата.



Иако системската апсорпција на метронидазол и хлорамфеникол во лекот е ниска, за да се спречи појава на реакции од дисулфирамски тип, на пациентите треба да им се советува да не конзумираат алкохол или лекови кои содржат етил алкохол за време на третманот и 48 часа по прекин на третманот (види дел 4.5).

Не се препорачува да се администрираат повеќе од 2-3 третмани годишно.

Истовремената употреба на кондомот или дијафрагмата со МЕЛИОРА вагитории може да го зголеми ризикот од оштетување на контрацептивното помагало.

4.5 Интеракции со други лекови и други облици на интеракции

Студиите за стабилност изведени за МЕЛИОРА вагитории во период од 24 месеци, не покажаа хемиски и / или физичко-хемиски интеракции помеѓу активните супстанции кои би влијаеле врз апсорпцијата и / или ефикасноста. Квантификација на четирите активни супстанции (хлорамфеникол, метронидазол, нистатин, и хидрокортизон) прикажана во студии за стабилност во период од 6 месеци, 12 месеци, 18 месеци и 24 месеци не покажаа промени во квалитетот или квантитетот на овие супстанции.

Не се најдени фармакокинетски интеракции помеѓу активните супстанции на МЕЛИОРА вагитории на ниво на апсорпција, како и на ниво на транспорт, дистрибуција, биотрансформација или елиминација.

Системската апсорпција на активните супстанции во МЕЛИОРА вагитории е намалена, затоа ризикот од манифестација на фармакокинетски и / или фармакодинамски интеракции помеѓу нив и други лекови се незначителни.

За превентивни цели, мора да се земат предвид следниве насоки:

- **дисулфирам** не се препорачува за време на третманот со МЕЛИОРА вагитории (комбинација на дисулфирам со метронидазол може да предизвика психотични реакции - заблуди, конфузија), како и конзумирање на етил алкохол или лекови кои содржат етил алкохол (метронидазол и хлорамфеникол даваат дисулфирам ефект - чувство на топлина, еритема на лице, повраќање, тахикардија) (види дел 4.4);

- За време на терапијата со **бусулфан** не се препорачува администрација на МЕЛИОРА вагитории (метронидазолот може да ја зголеми плазматската концентрација на бусулфанот, што доведува до потенцирање на неговите токсични ефекти);

Треба да се внимава при администрација на МЕЛИОРА вагиториите за време на третман со:

- **орални антикоагуланти** (варфарински тип) (метронидазол и хлорамфеникол го инхибираат нивниот метаболизам во црниот дроб, што доведува до зголемување на концентрациите во плазмата, а со тоа и ефектот на варфарин што доведува до ризикот од хеморагија; се препорачува почесто да се мерат протромбинско време и INR и да се прилагодува дозата на антикоагулансот за време на администрација на метронидазол и / или хлорамфеникол дури и 8 дена по прекилот на третманот, не постојат интеракции со хепарин);



- **соли на литиум** (метронидазол може да го зголеми нивото на литиум во плазмата; се препорачува да се следат плазматските концентрации на литиум, серумскиот креатинин како и електролитите кај пациенти кои подлежат на третман со литиум додека примаат метронидазолот);

- **циклоспорин** (метронидазиол може да ја зголеми плазматската концентрација на циклоспорин; се препорачува следење на серумскиот креатинин и плазма нивоа на циклоспорин);

4.6. Бременост и доење

Бременост

Студиите изведени врз животни не се доволни за да се докаже ефектот врз бременоста, ембрионалниот и феталниот развој, раѓањето и постнаталниот развој (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

МЕЛИОРА вагиториите не треба да се користат за време на бременост и доење, освен доколку лекарот смета дека употребата е неопходна.

Доење

Нема податоци за квантитативната проценка на излучувањето на активните супстанции на МЕЛИОРА вагитории во мајчиното млеко. Во зависност од сериозноста на третманот за мајката, препорачливо е да се избегне администрацијата, или да се прекине третманот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

МЕЛИОРА вагиториите немаат влијание врз способноста за возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Ризикот од несакани реакции е занемарлив поради намалена системска апсорпција на активните супстанции.

При продолжено лекување и после првата доза, може да се појави локално чувство на печење, еритема, гастроинтестинални нарушувања со гадење и непријатен метален вкус.

Може да се појават и реакции на преосетливост, вклучувајќи и осип, треска и ангиоедем.

Видови на несакани ефекти	Невообичаени (> 1/1000 и <1/100)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Пруритус, локално печење, осип



4.9. Предозирање

Не се пријавени случаи на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: гинеколошки антиинфективи / антисептици во комбинација со кортикостероиди и антибиотици.

АТС код: G01BA

Механизми на дејствување

Хлорамфеникол е антибиотик со широк спектар. Дејството се должи на инхибиција на синтезата на бактериски протеини преку фиксирање на 50S поединицата на бактериските рибозоми и запирање на формирање на пептидни синцири. Блокот во синтезата на протеини резултира со примарно бактериостатско дејство, иако може да влијае бактерицидно на некои организми, вклучувајќи *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*, во повисоки концентрации.

Метронидазол е синтетички хемотерапевтски агенс добиен од 5-нитроимидазол. Проника преку клетките по пат на дифузија, а потоа се активира со ензимски процес на редукција на анаеробни микроорганизми. Формираните реактивни лабилни интермедиерни соединенија дејствуваат преку влијание врз структурата ДНК, протеини и мембрани.

Метронидазолот е активен против неколку протозои вклучувајќи *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia*) и *Trichomonas vaginalis*. Повеќето обврзани анаеробни бактерии, вклучувајќи ги и *Bacteroides* и *Clostridium spp.*, се чувствителни *in vitro* на метронидазол. Исто така има активност против факултативните анаероби *Gardnerella vaginalis* и *Helicobacter pylori* и против некои спирохети. Резистенција на метронидазол е пријавена како и вкрстена отпорност на други нитроимидазоли, како што е тинидазол.

Нистатин е активен полиенски антибиотик, особено против габички што припаѓаат на родот *Candida spp.* Влијае врз пермеабилноста на клеточната мембрана на габичките со врзување за стероли, главно ергостерол.

Хидрокортизон ацетат е глюкокортикоид добиен од кортизон, а неговото дејство е посредувано од глюкокортикоидни рецептори. Глюкокортикоидите, вклучувајќи хидрокортизон ацетат, се агонисти и за минералокортикоидни рецептори.

Фармакодинамски ефекти и / или ПК / ПД односи

Хлорамфениколот во најголем број случаи има бактериостатско дејство. *In vitro* инхибиторните концентрации се од 0,2-0,5 µg / ml за повеќето грам-негативни бактерии и 1-10 µg / ml за повеќето грам-позитивни.



Метронидазолот има бактерицидна / трихомоназидна / амебицидна активност. *In vitro* убива во рок од 24 часа *E. histolytica* во концентрации од 1-2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ и *T. vaginalis* во концентрации од 2,5 $\mu\text{g} / \text{ml}$. *In vivo* е многу ефикасен за мобилни трофантели, помалку на амебитни цисти.

Нистатин има фунгистатично или фунгицидно дејство (во зависност од концентрацијата). *In vitro*, минимална концентрација на инхибиција кај *Candida albicans* и други чувствителни габи / квасец е во опсег од 1.56 до 6.25 mg / ml .

Хидрокортизонот има антиинфламаторно и хидросалинско задржувачко дејство. Спречува ексудативен процес, ја намалува клеточната инфилтрација, ја намалува капиларната дилатација и ја инхибира пролиферацијата.

Механизми на резистенција

Во случај на Грам-негативни бактерии (*E. coli*, *H. influenzae* итн.), резистентност кон хлорамфеникол обично е посредувана од плазмид и се должи на конститутивна ацетилтрансфераза. Отпорноста на овој тип е пренослива преку интра- и интер- тип конјугација и е мулти-карактерна (повеќето колибактерии отпорни на хлорамфеникол, исто така, стануваат отпорни на стрептомицин, тетрациклин и сулфамиди).

Отпорност на грам-позитивните бактерии (*S. aureus*) се должат на ацетилтрансфераза, но ензимот не е конститутивен, неговото формирање е предизвикано од присуството на антибиотик. Резистенција може да се јави и со одземање мембранска пропустливост на микроорганизми (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*).

Постои корелација помеѓу отпорноста на видовите на *Trichomonas vaginalis* на метронидазол и клеточно ниво на фередоксин. Во резистентни соеви, нивото на фередоксин се намалува поради намалени генетски експресији - механизам за прилагодување предизвикан од честата употреба на метронидазол.

Отпорност на нистатин е многу ретка, механизмот се состои од промени во структурата на мембраната на *ergosterol*, со намалување на афинитетот на нистатин за мембрански стероли и намалување на оштетувањето на мембраната.

Спектар на дејство

Хлорамфеникол има широк спектар на дејство:

- Грам-негативни бацили: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Brucella spp.*, Etc.;
- Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (вклучувајќи видови на секретирање на пеницилината), *Streptococcus spp.*, Etc.
- Грам-негативни: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*;
- *Rickettsii* (*Rickettsia spp.*, итн.)
- *Mycoplasma spp.*
- *Chlamydia spp.*



Pseudomonas aeruginosa е отпорен на хлорамфеникол.

Метронидазолот е активен на голем број на анаеробни или евентуално анаеробни микроорганизми:

- Анаеробни протозои: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*;
- Грам-негативни анаеробни бацили: *Bacteroides* spp., *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*;
- Грам-позитивни анаероби: *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.,

Нистатин има релативно тесен спектар на дејство, вклучувајќи ги мувлите и габите кои се вклучени во микозните површни: *Candida albicans* и други видови на *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium audouini*, *Epidermophyton* spp., *Tricophyton* spp.;

Некои видови на *Candida glabrata* се релативно отпорни на нистатин.

Ефикасност и безбедност

Хлорамфеникол, метронидазол и нистатин, како монотерапија или во комбинација, по вагинална администрација, се покажа дека имаат прифатлива ефикасност и безбедност во третманот на инфекции на грлото на матката-вагинално.

Набљудувачка студија беше спроведена на група од 500 пациенти на возраст помеѓу 15 и 85 години годишна возраст кои примале една вагиторија МЕЛИОРА (хлорамфеникол 200 mg, метронидазол 500 mg, нистатин 660.000 U.I., хидрокортизон ацетат 15 mg) секоја вечер во тек на 12 дена, а потоа се повторува двократен третман со 7-дневни паузи помеѓу дозажните интервали. По третман за лекување, 98% од случаите имале ремисија на локални субјективни манифестации (иритација, чувство на печење, дизурија, диспареунија, карлична болка), а во 95% од случаите леукореа ремисија - претставува главен објективен симптом.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Системска апсорпција по вагинална администрација на 200 mg хлорамфеникол содржана во МЕЛИОРА вагиториите е помала од 1% според фармакокинетската студија. Биорасположивоста проценета системски во овој случај е помалку од 1%. Средната C_{max} беше 74,67 ng / ml, значи T_{max} 18 часа. Резултатите од другите студии покажаа дека по орална администрација во дози од 15 mg / kg биорасположивоста на хлорамфеникол изнесува 75-90%, C_{max} е 10-20 μ g / ml и T_{max} се 2-3 часа.

Системска апсорпција по вагинална администрација на 500 mg метронидазол содржана во МЕЛИОРА вагитории била 25% според фармакокинетската студија. Средната C_{max} била 2124 ng / ml, и a T_{max} од 16 часа. Резултатите од други студии покажаа дека по вагинална администрација од 500 mg метронидазол, вредноста на C_{max} била 1900 ng / ml и T_{max} била 7,7 часа. Релативна биорасположивост во споредба со оралната администрација, изнесуваше 25%.



Системска апсорпција по вагинална администрација на 15 mg хидрокортизон ацетат содржана во МЕЛИОРА вагитории е практично нула. Не може да се квантифицираат вредностите во плазмата со користење на HPLC-MS анализа.

Нистатинот не се апсорбира преку кожата ниту мукозните мембрани аплициран локално.

Дистрибуција

Хлорамфеникол е липосолубилна супстанција, нејзината дистрибуција низ ткивата е добра. Лесно минува во течноста цефалоспорициум и централниот нервен систем, каде што постигнува слични концентрации во плазмата. Привидниот волумен на дистрибуција на хлорамфеникол е 0.6-1.0 L / kg.

Метронидазолот се врзува за плазма протеините од 5-20%. Привидниот волумен на дистрибуција е значаен, приближно 40 l (што одговара на 0,65 L / kg). Дистрибуцијата е брза, постигнувајќи слични плазматски концентрации во белите дробови, бубрезите, црниот дроб, жолчката, цереброспиналната течност, мозокот, плунката, семената течност, вагиналните секрети, абсцесите. Исто така ја минува плацентата и брзо навлегува во феталната циркулација.

Метаболизмот

Хлорамфениколот се метаболизира во неактивни состојки, главно преку хепатална глукуронидација.

Метронидазолот претежно се метаболизира преку црниот дроб, со оксидација, што резултира со две главни соединенија:

- метаболит "алкохол", со хидроксилна група - главен метаболит, активност врз анаеробни микроорганизми е околу 30% од онаа на метронидазолот и од полуживотот на елиминација од околу 11 часа;
- "киселиот" метаболит, во мала количина, со активност од околу 5% од онаа на метронидазолот и од полуживотот на елиминација од 8-10 часа.

Елиминација

Хлорамфеникол најчесто се излачува преку урина (90%) и помалку во активна форма. Мал дел од администрираната доза е исто така елиминирана од жолчката.

Метронидазолот е елиминиран во мала количина со фекалии. Елиминацијата е претежно уринарна, метронидазолот и оксидираните метаболити се излачуваат со урина околу 35-65% од администрираната доза.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Се покажа дека метронидазолот има канцероген ефект и кај гувци и кај стаорци. Слични студии спроведени на хрчак покажаа негативни резултати, а екстензивните епидемиолошки студии кај луѓето не откриваат ниту еден зголемен канцероген ризик за луѓето.



Се покажа дека метронидазолот има мутагени ефекти врз бактериите in vitro. In vitro студии, на клетки на цицачи или in vivo, кај глодари и кај луѓе, доказите за мутаген ефект на метронидазол биле недоволни.

Се покажа дека хлорамфеникол кај стаорец, глушец и зајак има слаб тератоген ефект. Во многу големи дози, 10-20 пати повисок тератоген ефект беше евидентиран.

Хидрокортизонот се покажал како тератоген кај хрчак и стаорец.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Хидрогенирано масло од палмово јадро.

6.2 Инкомпатибилности

Нема податок.

6.3 Рок на траење

Рок на траење на лекот како спакуван за продажба:

Две години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на суво, ладно место, на температура помала од 25 °С.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага и светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето / непосредно пакување

Контактно пакување: Стрип ленти од PVC / PE.

Надворешно пакување: Картонска кутија со 12 вагитории.

6.6 Посебна претпазливост при отстранување и понатамошно ракување

Нема.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно на локалните регулативи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Носител на одобрението за ставање во промет во Република Македонија:

Тара Фарм Дооел

Ул. Беловиште бр. 12, Гостивар

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2018 год.

