

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klion-D 100

vaginální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální tableta obsahuje metronidazol 100 mg, miconazoli nitras 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna vaginální tableta obsahuje 0,5 mg natrium-lauryl-sulfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tableta.

Téměř bílé vaginální tablety mandlového tvaru o rozměrech 24 mm x 14 mm, na jedné straně vyznačeno "100", druhá strana bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lokální léčba ženské urogenitální trichomoniázy a/nebo mykotické infekce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Trichomoniáza

Současně s perorální terapií metronidazolem se zavádí 1 vaginální tableta přípravku Klion-D 100 jednou denně (večer před spaním) po dobu 10 dnů.

V průběhu těchto 10 dnů se musí každý den perorálně užívat 2 tablety s metronidazolem (2 x 250 mg)(jedna tableta ráno, druhá večer). Perorální tablety se užívají po jídle a polykají se celé, nerozkousané.

Dlouhodobé vyléčení se dá očekávat pouze tehdy, pokud se současně léčí také sexuální partner perorálně metronidazolem.

Není-li terapie úspěšná, dá se 10denní kúra opakovat.

Mykotická infekce

Po dobu 10 dnů se jednou denně (večer před spaním) zavádí vaginální tableta přípravku Klion-D 100.

Starší pacientky

Farmakokinetika perorálního metronidazolu může být u starších pacientek změněná, a proto může být potřeba monitorování hladin v plasmě, aby bylo možné přizpůsobit dávkování.

Porucha funkce jater

Pacientky se závažným onemocněním jater metabolizují perorální metronidazol pomalu, to vede k akumulaci metronidazolu a jeho metabolitů v plasmě. V tomto případě je třeba upravit dávku nebo interval mezi dávkami v závislosti na závažnosti poruchy funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Snížená funkce ledvin významně neovlivňuje farmakokinetiku perorálního metronidazolu, je možné ho podávat v obvyklém dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Jen pro vaginální podání. Vaginální tabletu je třeba před zavedením mírně navlhčit a poté zavést hluboko do vaginy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

První trimestr těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu léčby přípravkem Klion-D 100 a ještě nejméně po jeden další den po ukončení terapie se nesmí požívat alkoholické nápoje.

V průběhu léčby přípravkem Klion-D 100 se pacientka musí zdržet sexuálního styku.

V případě neúspěšné léčby se doporučuje přejít na jinou systémovou léčbu trichomoniázy a/nebo kandidózy.

V případě rozvoje citlivosti, podráždění sliznice, je třeba léčbu přerušit.

U pacientů s Cockayneovým syndromem byly při používání přípravků obsahujících metronidazol určených k systémovému podání hlášeny případy závažné hepatotoxicity/akutního jaterního selhání, včetně případů s fatálním důsledkem a velmi rychlým nástupem po zahájení léčby. V této populaci se tedy má metronidazol (po)užívat po důkladném vyhodnocení přínosů a rizik a pouze tehdy, jestliže není k dispozici alternativní léčba. Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí, které je nutné opakovat i během léčby a po jejím ukončení, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálního rozmezí nebo dokud není dosaženo výchozích hodnot. Jestliže dojde během léčby ke značnému zvýšení hodnot testů jaterních funkcí, má být podávání léčivého přípravku ukončeno.

Pacientky s Cockayneovým syndromem je nutno upozornit, aby jakékoli symptomy možného poškození jater oznámily neprodleně svému lékaři a aby přestaly metronidazol používat.

Tento léčivý přípravek obsahuje natrium-lauryl-sulfát. Natrium-lauryl-sulfát může způsobit místní kožní reakce (jako pocit píchání nebo pálení) nebo může zesílit kožní reakce způsobené jinými přípravky podávanými na stejné místo.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zatím nejsou známé žádné interakce s vaginálně podávaným metronidazolem a mikonazol-nitrátem.

Pokud se podávají vaginální tablety s obsahem metronidazolu a mikonazol-nitrátu společně s tabletami perorálního metronidazolu, mohou se objevit následující interakce:

- Metronidazol může potencovat antikoagulační účinek perorálních antikoagulancií a tím prodlužovat protrombinový čas. Proto je potřeba jejich dávkování přizpůsobit.

- Induktory enzymů (např. fenytoin, fenobarbital) mohou urychlit metabolismus metronidazolu, což povede ke sníženým hladinám a zvýšené plasmatické clearance fenytoinu.
- Inhibitory enzymů (např. cimetidin) mohou prodloužit poločas a snížit plasmatickou clearance metronidazolu.
- Konzumace alkoholických nápojů během léčby metronidazolem může vést k nežádoucím účinkům obdobným těm, které vznikají při užití disulfiramu (abdominální křeče, nauzea, zvracení, bolesti hlavy a návaly).
- Nedoporučuje se současné užívání metronidazolu a disulfiramu (může se vyskytnout aditivní účinek, psychotické reakce, zmatenost).
- Během léčby metronidazolem může dojít ke zvýšení plasmatických koncentrací lithia, proto je třeba před započítím terapie metronidazolem dávku lithia snížit nebo léčbu lithiem přerušit.
- V případě současného podávání metronidazolu a cyklosporinu může dojít ke zvýšení plasmatických koncentrací cyklosporinu. Pokud je potřeba současná léčba, je třeba monitorovat plasmatické koncentrace cyklosporinu.
- Metronidazol snižuje clearance 5-fluoruracilu a zvyšuje jeho toxicitu.

Metronidazol může interferovat s některými laboratorními hodnotami, jako je např. aspartát-aminotransferáza (AST), alaninaminotransferáza (ALT), laktátdehydrogenáza (LDH), triacylglyceroly a glukosa stanovená hexokinázovou metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Klion-D 100 vaginální tablety je kontraindikováno v prvním trimestru těhotenství.

Perorálně podaný metronidazol přechází přes placentární bariéru a rychle proniká do fetální cirkulace.

Reprodukční studie metronidazolu na potkanech, s použitím dávek odpovídajících až pětinasobku humánní dávky, neprokázaly žádné poruchy fertility ani škodlivé působení na plod. Metronidazol v dávce odpovídající přibližně humánní dávce měl po intraperitoneálním podání březím myším fetotoxické účinky, avšak po perorální aplikaci fetotoxicita zjištěna nebyla.

Nicméně u těhotných žen nejsou dostupné žádné přiměřené a dobře kontrolované studie.

Během druhého a třetího trimestru těhotenství je možné podávat přípravek Klion-D 100 jen po řádném zvážení očekávaného přínosu a možných rizik.

Kojení

Nejsou dostupné informace o vylučování vaginálně podaného metronidazolu a mikonazol-nitrátu do mateřského mléka.

Metronidazol se však po vaginálním podání vstřebává jen málo (méně než 0,2 µg/ml, viz bod 5.2). Proto je riziko pro kojence při vaginální léčbě matky zanedbatelné. Nicméně nutnost léčby metronidazolem (včetně vaginálního použití) v období kojení je třeba pečlivě zvážit s ohledem na experimentálně zjištěné riziko mutagenity a karcinogenity, které však dosud nebylo prokázáno u lidí. Mikonazol-nitrát se po vaginálním podání vstřebává systémově jen v malém množství (méně než 0,3 µg/ml, viz bod 5.2). Navíc po perorálním užití má metronidazol nízkou biologickou dostupnost, takže riziko pro kojence při vaginální léčbě matky je zanedbatelné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Klion D-100 nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Při kombinaci vaginálních tablet Klion-D 100 s podáváním *perorálních* tablet metronidazolu se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

Frekvence → Třída orgánových systémů (↓)	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Infekce a infestace				Fungální superinfekce (např. kandidóza)	
Poruchy krve a lymfatického systému					Neutropenie (Leukopenie) Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Snížení chuti k jídlu		
Psychiatrické poruchy				Stav zmatenosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Periferní neuropatie Závratě Křeče Abnormální koordinace Somnolence Hypestezie Dysgeuzie		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Bolest břicha Křeče v břiše Průjem	Zvracení Povlak jazyka		
Poruchy jater a žlučových cest					Cholestáza Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Angioedém Pruritus Vyrážka Kopřivka		Erythema multiforme
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Diskomfort v místě aplikace Podráždění v místě aplikace Pyrexie		
Vyšetření				Neobvyklé zbarvení moči*	Zvýšení jaterních enzymů

* ztmavnutí moči způsobené metabolitem metronidazolu, které nemá klinický význam

Bolest hlavy, křeče, somnolence, závratě, abnormální koordinace a stav zmatenosti byly pozorovány vzácně během dlouhodobé léčby vysokými dávkami.

Po snížení dávky nebo přerušení léčby všechny příznaky uvedené v tabulce spontánně vymizely.

Nežádoucí účinky spojené s mikonazol-nitrátem

V souvislosti s mikonazol-nitrátem se vyskytly hypersenzitivní reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umžňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jen pro vaginální podání. Pokud náhodně dojde k požití velkého množství tablet, je možné použít gastrickou laváž.

V případě příznaků toxicity při předávkování (nauzea, zvracení a ataxie) je třeba provádět symptomatickou léčbu jako je gastrická laváž, podání aktivního živočišného uhlí a hemodialýza. Neexistuje specifické antidotum. Metronidazol a jeho metabolity lze dobře odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gynekologické antiinfektivum a antiseptikum, deriváty imidazolu

ATC kód: G01AF20

Klinická účinnost a bezpečnost

Metronidazol je lokálně a perorálně podávaná látka působící proti trichomoniáze.

Mikonazol-nitrát je účinný antimykotický přípravek působící na dermatofyty a druh *Candida*, dále má při lokálním podání silný bakteriostatický efekt na některé druhy grampozitivních bakterií.

Smyslem lokální aplikace tohoto kombinovaného léčivého přípravku je lokální léčba trichomoniázy a prevence vaginální mykózy, která se často manifestuje po léčbě metronidazolem.

Může být použit i k léčbě samotné vaginální mykózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při lokálním podání jsou metronidazol a mikonazol-nitrát jen málo absorbovány sliznicí.

Ani metronidazol ani mikonazol-nitrát nejsou absorbovány v detekovatelném množství, hodnoty jsou nižší než 0,2 µg/ml pro metronidazol a 0,3 µg/ml pro mikonazol-nitrát.

Perorálně podaný metronidazol je obvykle dobře absorbován s maximálními plasmatickými hladinami dosaženými za 1 až 3 hodiny. Po jednorázové perorální dávce 250 mg byla dosažena maximální plasmatická koncentrace stanovená plynovou chromatografií 5µg/ml. Biologická dostupnost perorálně podaného metronidazolu je téměř 100%.

Distribuce

Ze studií provedených u zdravých dobrovolníků a pacientů vyplývá, že metronidazol rychle prostupuje do mozkomíšního moku a dosahuje terapeutických koncentrací v mozkových i plicních abscesech. Jeho distribuční objem je velký, méně než 20 % cirkulujícího metronidazolu je vázáno na plasmatické proteiny. Vstupuje do žlučového systému a dosahuje zde stejně vysokých koncentrací jako v plasmě.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas u zdravých osob je 8 hodin. Hlavní cestou eliminace metronidazolu a jeho metabolitů je moč (60-80 % podané dávky), stolicí se vylučuje 6-15 % podané dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita metronidazolu při dlouhodobém podávání se liší mezi různými druhy myší a jinými druhy zvířat. Neurologické poruchy, které se vyskytovaly u psů, se nevyskytly u jiného zvířecího druhu.

Vysoké perorálně podávané dávky způsobovaly u některých druhů myší a u potkanů ztrátu hmotnosti a atrofii varlat, zatímco intravenózně podávaný metronidazol nezpůsoboval nárůst hmotnosti u potkanů, ani významné změny tlaku krve a hematologických biochemických hodnot. U opic, kterým byly podávány vysoké dávky, byly pozorovány histologické změny jater beze změn sérových hladin enzymů. Denní dávky až 1 g/kg podávané po dobu 5 týdnů nezpůsobovaly u myší dominantní letální účinek. Byl pozorován zvýšený výskyt plicních nádorů a maligních lymfomů v jedné švýcarské laboratoři, ale ne u Sprague-Dawley myší nebo křečků ve studiích, prováděných jinými zkoušejícími. (Další studie neprokázaly, že metronidazol způsobuje mimořádné změny v syntéze DNA nebo jeho mutagenní účinek u samic myší, způsobený dědičnou translokací). Metronidazol vykazoval mutagenní aktivitu v několika *in vitro* esejích, ale studie u zvířat (*in vivo*) toto neprokázaly.

Výsledky studie akutní a chronické perorální toxicity u myší, potkanů, morčat a psů byly příznivé a jsou nezanedbatelné i pro metronidazol a mikonazol-nitrát podávané lokálně.

Studie teratogenity, kde bylo do 100 g potravy přidáváno 80-160 mg léčivé látky, neprokázaly teratogenní účinek u březích zvířat. Výskyt březosti se nelišil od kontrolní (neléčené) skupiny, frekvence implantací a hmotnost plodu byly normální, nebyly pozorovány malformace.

Nebyly sledovány ani hematologické, ani biochemické a histopatologické změny u samic opic, kterým byly podávány vaginálně dávky 5 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Povidon
Hydrogenuhlíčan sodný
Kyselina vinná
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Krospovidon
Hypromelosa

Monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PE strip, krabička.

Velikost balení: 10 vaginálních tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapešť,
Gyömrői út 19-21,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/788/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 1. 2019